Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

DIPHENYLHYDANTOIN-INTOXIKATION IM KINDESALTER

Eine klinische Studie mit DPH-Serumkonzentrationsbestimmungen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Wilfried Besch
aus Stettin

1980

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

DIPHENYLHYDANTOIN-INTOXIKATION IM KINDESALTER

Eine klinische Studie mit DPH-Serumkonzentrationsbestimmungen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Wilfried Besch
aus Stettin

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. J. R. Bierich

Gliederung

	Seite
Einleitung	1
Diphenylhydantoin	4
1. Überblick über Metabolismus und Pharmakokinetik	4
a. Resorption	4
b. Verteilung	4
c. Biotransformation	6
d. Elimination	7
2. Bestimmungsmethoden im Serum	11
Klinische Anwendung	13
1. Dosierung und Applikation	13
2. Bioverfügbarkeit	14
3. Steady-state	17
4. Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Dosis/Serumkonzentrationsbeziehung	18
Klinische Wirkung in Beziehung zur Serumkonzentration	21
1. Antikonvulsive Wirkung	21
2. Dosisabhängige Nebenwirkungen	23
Derzeitiger Stand der Kenntnisse über die Klinik der Diphenylhydantoin-Intoxikation	24
1. Pathologisch-anatomische Befunde	24
2. Klinische Symptome	25
3. Häufigkeit	30
4. Ursachen	33
5. Prognose	40
Problemstellung	42
Eigene Untersuchungen	43
1. Methode der Serumspiegelbestimmung	43
2. Patientengut	43
Untersuchungsergebnisse	46
1. Vergleich zweier Patientengruppen mit unterschiedlichen DPH-Serumkonzentrationsbereichen	46

Seite

2. Untersuchungsergebnisse bei Kindern mit Diphenylhydantoin-Serumkonzentrationen größer als 15 mg/l 50

a) Behandlungsdauer 50
b) Häufigkeitsverteilung verschiedener DPH-Serumkonzentrationen innerhalb der Gruppe A 51

c) Häufigkeiten klinischer Intoxikationszeichen in Relation zur DPH-Serumkonzentration 52

d) Klinische Daten der Patieten mit DPH-Intoxikation 58

e) Analyse der Ursachen der DPH-Intoxikation 64

f) Exemplarische Verlaufsbeschreibung bei einzelnen Patienten mit DPH-Intoxikation 67

3. Zusammenfassung der eigenen Untersuchungsergebnisse 75

4. Gegenüberstellung der Eigenergebnisse mit der Literatur 77

IX. Zusammenfassung und Folgerung 86

X . Literaturverzeichnis 89

EINLEITUNG

Diphenylhydantoin (DPH) ist neben den Barbituraten das am häufigsten angewandte Antikonvulsivum, das zur Behandlung der verschiedenen Formen der Epilepsie benutzt wird. Durch zahlreiche Veröffentlichungen ist die gute Wirksamkeit belegt worden. Je mehr jedoch das DPH als Medikament eingesetzt wurde, desto häufiger wurden Mitteilungen über die geringe Toleranzbreite und über große interindividuelle Schwankungen der benötigten Dosen bekannt. 1938 wurde von Merritt und Putnam (121) erstmals eine Arbeit über die klinische Erprobung von DPH veröffentlicht, 1939 berichten die gleichen Autoren (122) über toxische Symptome und deren Verhütung bei der Behandlung von Krampfanfällen mit DPH. In den folgenden Jahren erscheinen weitere Beschreibungen von Intoxikationssymptomen, jedoch vorwiegend bei Erwachsenen (79, 91, 92, 93, 109, 145, 160). Klinische Studien über DPH-Intoxikationen im Kindesalter finden sich nur spärlich in der Literatur, insbesondere Hinweise auf seltnere klinische Symptome. Einzelheiten darüber sollen der Diskussion vorbehalten bleiben. In den folgenden Jahrzehnten wurden diese Intoxikationserscheinungen als z. T. dosisabhängig erkannt.

Bis 1956 orientierte sich die Dosierung des DPH bei der Behandlung an rein klinischen Parametern, wie Verminderung der Anfallsfrequenz bis zur Anfallsfreiheit, Besserung des EEG, sowie am Auftreten bzw. Verschwinden von unerwünschten Nebenwirkungen. Im Jahr 1956 wurde unabhängig voneinander von 2 Autoren - Dill (41) und Plaa (144) - Methoden angegeben, mit denen Serumkonzentrationsbestimmungen von DPH durchgeführt werden konnten. Damit ergab sich die Möglichkeit eines genaueren Studiums der Pharmakokinetik und des Metabolismus. Diese Kenntnisse konnten für die klinische Anwendung genutzt werden, wie z. B. eine genauere Dosierbarkeit und bessere Überwachung sowie Verringerung von Nebenwirkungen.

Schwierigkeiten gibt es bis heute bei der Festlegung des optimalen therapeutischen Bereiches der Serumkonzentration, der sich als der Bereich definieren läßt, innerhalb dessen eine optimale Wirksamkeit bei einem Minimum an Nebenwirkungen zu erwarten ist. Dieser Bereich schwankt je nach Erfahrung verschiedener Autoren zwischen 5 und 20 mg/l. Ob Konzentrationen unterhalb von 5 mg/l wirksam sind, erscheint fragwürdig. Die Festlegung der oberen Grenze des therapeutisch wirksamen DPH-Serumspiegels ist sehr problematisch, da der Übergang zwischen therapeutischen und toxischen DPH-Konzentrationen sehr abrupt sein kann, individuell unterschiedlich ist und nicht zuletzt von der DPH-Bestimmungsmethode abhängig ist. Kutt (92) beobachtete ab 19 mg/l einen Nystagmus. Vereinzelt finden sich in der Literatur Intoxikationszeichen auch unter 15 mg/l (11, 64, 82, 127).

In der folgenden Übersichtstabelle sind die in der Literatur empfohlenen optimal wirksamen Bereiche der DPH-Plasmakonzentration für Erwachsene und Kinder zusammengestellt.

Tabelle I

Empfohlene therapeutische Serumkonzentration

Autor		empfohlene Serumkonzentration (mg/l)	Bestimmungsmethode
achsene			
Svensmark	1960	5 - 20	Spektrophotometrie
Buchthal	1960	10 - 20	Spektrophotometrie
Kutt	1968	10 - 20	Spektrophotometrie
Holcomb	1972	10 - 15	Spektrophotometrie
Buchthal	1972	10 - 25	ohne Angabe
Garretson	1972	10 - 20	Spektrophotometrie
Toseland	1972	3 - 17	Gas-Flüssigkeits-chromatografie
Tigelaar	1973	5 - 15	Radio-Immunoassay
ler			
Svensmark	1964	10 - 20	Spektrophotometrie
Dawson	1971	10 - 20	Colorimetrie
Borofsky	1972	10 - 20	Colorimetrie und Gas-Flüssigkeitschromatogr.
Gauchel	1973	5 - 20	Gas-Flüssigkeits-chromatografie
Windorfer	1974	5 - 16	Gaschromatografische Mikromethode

II DIPHENYLHYDANTOIN

1. Überblick über Metabolismus und Pharmakokinetik

a. Resorption

Nach oraler Aufnahme von DPH erfolgt die Resorption zur Hauptsache im alkalischen Milieu des distalen Anteiles des Duodenums, da hier bei einem ph von 7-8 die Löslichkeit am günstigsten ist. Bei einem ph von 1-2, wie er im Magen herrscht, ist DPH praktisch unlöslich. Die Resorption ist nach 18 Stunden beendet (51). 90 % der aufgenommenen Dosis gelangt in die Blutbahn, 10 % werden unverändert mit den Fäces ausgeschieden (41).

b. Verteilung

In der Blutbahn wird DPH vorwiegend an Albumin, aber auch an alpha-2-Globulin reversibel gebunden. Nach Loeser (108) beträgt der gebundene DPH-Anteil 77 % bei normalem Serumalbumin. Von anderen Untersuchern wird der Anteil mit 93 % (113), 86 % (48), 90 % (51), sowie zwischen 68,6 % und 95,9 % (196) angegeben. Diese unterschiedlichen Angaben spiegeln die interindividuelle Schwankungsbreite der Proteinbindung wieder. Diese zeigt eine Abhängigkeit von mehreren Faktoren:

DPH-Plasmakonzentration: Booker (7) zeigte mit in vitro-Versuchen, daß der Anteil des gebundenen DPH bei einer Konzentration von 10mg/l 87,8 %, bei 25mg/l 86,8 % und 50mg/l 84,4 % beträgt. Im therapeutischen Bereich hat die DPH-Plasmakonzentration jedoch keinen signifikanten Einfluß auf die Proteinbindung.

Alter: Die Altersabhängigkeit ist sowohl an Katzen (44 als auch beim Menschen (48) nachgewiesen worden

So ist die Bindung beim Neugeborenen am geringsten. Rane (150) fand bei 13 gesunden Neugeborenen 10,6 ± 1,4 % freies DPH, Lunde (113) im Vergleich dazu bei Erwachsenen 7,4 ± 0,7 %.

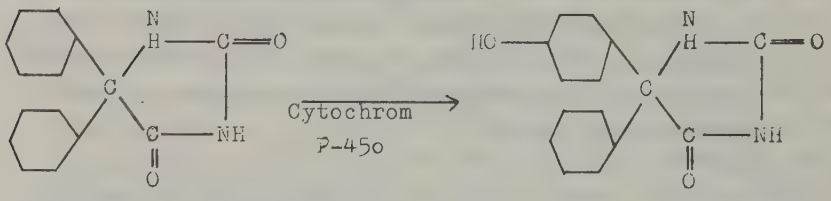
Zusammensetzung der Eiweiß-Fraktionen:

Bei chronischen Nieren- und Lebererkrankungen kann das Verhältnis der einzelnen Eiweiß-Fraktionen zueinander gestört sein und zu einer Änderung der Proteinbindung führen (92,93,152,174). Die Proteinbindung verhält sich zur Plasmaalbuminkonzentration direkt proportional (146).

Die Frage nach der Proteinbindung ist deshalb so wichtig, weil nur das freie DPH biologisch aktiv ist.
Das freie DPH diffundiert rasch in die Gewebe und wird dort wahrscheinlich an Nucleoproteine im endoplasmatischen Retikulum gebunden (83). Das Gesamt-DPH findet sich angereichert, wie C^{14}-Versuche bei Ratten zeigten, in Leber, Nieren und Speicheldrüsen um den Faktor 1.5-3 im Vergleich zum Serumspiegel (130). Dill (41) fand ebenfalls bei der Ratte die höchste DPH-Konzentration in Leber und Fett, dann in abfallender Reihenfolge in Herz, Milz, Nieren, Lungen und Muskeln. Die Spiegel des freien DPH sind jedoch in allen Organen dieselben (41, 130). Beim Menschen ist der Organgehalt von DPH bei vorgegebenen Serumspiegel noch wenig untersucht. Bei Foeten, deren Mütter mit DPH behandelt wurden, fand Mirkin (123) die höchsten Konzentrationen in Leber, Nebennieren, Herz und Nieren. Im Liquor und Speichel von Erwachsenen beträgt der DPH-Gehalt nach Svensmark (185) 1/2 bzw. 1/3 der Serumkonzentration. Triedman (196) gibt an, daß der DPH-Gehalt des Liquor dem freien DPH-Gehalt im Serum entspricht. Nach neueren Untersuchungen gilt gleiches für die DPH-Konzentration im Speichel, und zwar beträgt das Verhältnis von DPH im Speichel zur Serumkonzentration 1:10 (165). Reynolds (155) fand ein Verhältnis von DPH im Serum und Liquor von 8 : 1, was etwa dem Ergebnis von Triedman entspricht.

c. Biotransformation

Nur die Leber ist in der Lage, DPH zu metabolisieren (208). Mit Hilfe mikrosomaler Enzyme erfolgt eine Hydroxylierung zum 5-phenyl-5-parahydroxy-phenylhydantoin (HPPH).



D P H HPPH

Butler (24), dem erstmals 1957 der Nachweis von HPPH gelang, zeigte, daß 60 - 70 % der Tagesdosis bei Erwachsenen als HPPH im Urin ausgeschieden wird. Woodbury (209) gibt 63 % an. Bei Kindern beträgt der Prozentsatz 59 - 86 %, sofern die DPH-Tagesdosis zwischen 5 bis 8 mg/kg liegt. (10). Im Urin ist HPPH nach einmaliger i.v.-Injektion von DPH noch nach 5 Tagen nachweisbar (57).
Vor der Entdeckung des HPPH wurde als erster Metabolit des DPH bereits 1943 (88) eine DPH-Säure im Urin nachgewiesen. 1970 gelang es Chang (28), ein weiteres Stoffwechselprodukt des DPH, einen 3,4-dihydrodiol-Metaboliten, bei der Ratte und beim Affen nachzuweisen. Die gleiche Substanz wurde ebenfalls im menschlichen Urin gefunden (76). Als weiteres Abbauprodukt konnte bisher ein 3,4 catechol-Metabolit im Urin der Ratte und des Menschen entdeckt werden (8, 30). Bis auf das HPPH scheinen die gesamten Metabolite jedoch Produkte eines Nebenabbauweges zu sein. Diese Abbauprodukte betragen etwa 20 -30 % der aufgenommenen DPH-Menge. Eine antikonvulsive Wirkung besitzen sie wahrscheinlich nicht.

d. Elimination

1 - 5 % des DPH werden nicht metabolisiert und unverändert im Urin ausgeschieden (24). Nach Remmer (152) liegt der Anteil bei 2,5 %, nach Kozelka (88) bei 1 - 4 %. Weitere 5 % gelangen über die Speicheldrüsen in den Gastrointestinal-Trakt und werden wieder reabsorbiert.
Die Stoffwechselprodukte - vorwiegend also das HPPH - konjugieren vorwiegend mit Glucuron (116), zu geringerem Prozentsatz auch mit Schwefelsäure und werden über die Galle in den Darmtrakt ausgeschieden und hier vollständig resorbiert, um dann über die Niere als wasserlösliche Substanzen eliminiert zu werden. Im Serum sind nur Spuren von konjugiertem HPPH vorhanden (95). Wird DPH parenteral verabreicht, so erscheinen nur minimale Mengen von DPH oder seiner Metabolite in den Fäces (41).
Ein wesentlicher Faktor, der für das Erreichen eines steadystate bzw. für die Höhe der Serumkonzentration wichtig ist, ist die Eliminationszeit. Die Zeit, in der der Spiegel um die Hälfte abfällt, wurde von Dill (41) mit 18 - 24 Stunden angegeben. Andere Untersucher gelangten im Mittel zu ähnlichen Werten (siehe Tabelle II), wenn sich auch ihre oberen und unteren Grenzwerte der Norm erheblich voneinander unterscheiden. Die Gründe dafür liegen darin, daß die Halbwertszeit für DPH von der Dosis und vom Alter abhängig sind und großen interindividuellen Schwankungen unterliegt.

Tabelle II

Biologische Halbwertszeiten für DPH nach oraler Aufnahme

Autor		Halbwertszeit (Std)
Dill	1956	18 - 24
Buchthal	1960	8,4 - 13,2
Solomon	1967	26
Arnold	1969	22 ± 9
Glazko	1969	11 - 29 (250 mg DPH
Mirkin	1971	55 - 69 (7 Neonaten)
Glazko	1972	9 - 42
Buchanan	1972	29
Wilder	1972	30
Gauchel	1973	12 - 35 (bei 41,5 % Patiente
		unter 12 (bei 39 % der Patiente
Kutt	1974	24 ± 12
Strandjord	1974	21 ± 6,1
Hooshmand	1974	22
Meinardi	1975	8 - 25

Arnold (3) untersuchte die Dosisabhängigkeit der Halbwertszeit (HWZ) beim einzelnen Individuum, die zwar schon an Hunden (40) und Mäusen (54) gefunden worden war. So betrug die HWZ bei einer Dosis von 7,9 mg/kg 66 Stunden, bei 4,7 mg/kg 46 Stunden und bei 2,3 mg/kg 25 Stunden. Je kleiner die Dosis und je niedriger der Serumspiegel ist, desto höher ist die Eliminationsrate. Arnold versucht dieses Phänomen durch die Absättigung der hydroxylierenden Leberenzyme, deren Kapazität unterschiedlich von Individuum zu Individuum ist, zu erklären. Diese Hypothese ist aufgegriffen worden von Kutt (91) , der damit toxische Serumspiegel trotz therapeutischen Dosen zu erklären versuchte. Diese Annahme wurde von Remmer (152) 1969 bestätigt; die Höhe des konstanten Serumspiegels ist abhängig vom Enzymsystem, dessen Kapazität begrenzt ist. Der Abfall der Konzentration nach Absetzen des DPH erfolgt exponentiell, sofern der Serumspiegel nicht über 25 mg/l liegt. Das bedeutet, daß pro Zeiteinheit die Konzentration um den gleichen Prozentsatz der Menge des noch im Serum befindlichen DPH abfällt. Ist das Enzymsystem jedoch gesättigt, d.h. die DPH-Konzentration zu hoch oder die Enzammenge zu gering, so kann die Eliminationsrate nicht gesteigert werden. Das bedeutet für den Organismus, daß pro Zeiteinheit nicht mehr der gleiche Anteil abgebaut wird, sondern stets die gleiche Menge. Dieses kann bei fortlaufender Medikation zur Kumulation von DPH im Serum führen und schließlich zur Intoxikation. Für die Frage der Eliminationsrate bedeutet das, daß höhere Serumkonzentrationen langsamer abgebaut werden.
Wie noch ausgeführt wird, müssen Kinder höhere Dosen in mg/kg erhalten als Erwachsene, um eine gleiche Serumkonzentration zu erreichen. Dieses dürfte durch eine kürzere HWZ bedingt sein (80, 145,185).
Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft DPH bekamen, ist die HWZ sehr viel länger und wird von Mirkin (123) mit 55 - 69 Stunden angegeben. Eine Erklärung dafür wird nicht gegeben. Dagegen fand Rane (150), daß die HWZ von diaplazentar übertragenem DPH beim Neugeborenen gleich der vom Erwachsenen ist.

Die interindividuell unterschiedlichen HWZ mit ihren hohen Streubreiten sind durch die unterschiedliche individuelle Hydroxylierungskapazität bedingt (91, 97, 176). In der zitierten Untersuchung von Arnold (3), der die Eliminationsrate von 70 Freiwilligen untersuchte, kommen die erhebliche individuellen Unterschiede durch eine Streuung der HWZ von 7 - 42 Stunden zum Ausdruck.
Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Abbauraten ist der, daß durch zusätzliche Medikamente infolge Interakt die HWZ verändert werden kann. So wird sie z.B. verlängert durch Sulthiame (138), Dicoumarol (65(, Phenyramidol (179), Chloramphenicol (31) und Sulfamenthizol (174).

2. Bestimmungsmethoden im Serum

Um Blutkonzentrationen von Antikonvulsiva zu bestimmen, stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Deren wichtigste Autoren sind in Tabelle III angegeben, die Anzahl der Modifikationen ist weit größer.

Die ersten Vorschläge zur Bestimmung von DPH in biologischem Material stammen von Dill (41) und Plaa (144). Wegen ihrer geringeren Spezifität werden spektrophotometrische Bestimmungen heute seltener angewandt. Die Ergebnisse bei Anwendung gaschromatografischer Methoden liefern zum Teil Werte, die um mehrere 100 % von photometrisch gemessenen abweichen (5). Von anderen Autoren (9) wurden allerdings keine signifikanten Unterschiede gefunden. Generell ist zu berücksichtigen, daß die photometrisch gemessenen Serumkonzentrationen eher zu hohe Werte liefern können.

Zur Zeit ist die Gas-Flüssigkeits-Chromatografie die gebräuchlichste Bestimmungsmethode. Da hiermit die Möglichkeit besteht, gleichzeitig DPH und andere Antikonvulsiva mit hoher Spezifität zu messen, ist auch bei einer kombinierten Epilepsie-Behandlung nur eine Serumprobe notwendig. An der Kinderklinik Tübingen wird eine Mikromethode nach Brügmann (14, 15, 16) unter Anwendung eines stickstoffspezifischen Detektors verwandt, bei der 0,2 ml Serum benötigt werden.

Neuerdings wird ein Radioimmunassay bzw. ein Enzym-Immunassay (EMIT) zur Konzentrationsmessung von DPH angewendet. Die mit EMIT erhaltenen Werte sind mit den Ergebnissen der Gaschromatografie gut vergleichbar (143). Diese Methode hat den Vorteil, daß relativ schnell große Serien von Proben verarbeitet werden können, allerdings kann im Gegensatz zur Gaschromatografie nur jeweils ein Medikament erfaßt werden.

Tabelle III

DPH-Bestimmungsmethoden im Serum

1. Spektrophotometrische Methoden

Dill	1956
Plaa	1956

Modifikationen

Svensmark	1963
Olesen	1967
Wallace	1965
Dill	1972

2. Chromatografische Methoden

a. Dünnschicht-Chromatografie

Olesen	1965
Huisman	1966
Simon	1971

b. Gas-Flüssigkeits-Chromatografie

Sandberg	1968
Chang	1968
Grimmer	1969
Kupferberg	1970
Mac Gee	1970
Brügmann	1973

3. Immunoassay-Methoden

a. Radio-Immunoassay

Tigelaar	1973
Cook	1973

b. Enzym-Immunoassay

Schneider	1973

I KLINISCHE ANWENDUNG

1. Dosierung und Applikation

Die Dosierung von Antiepileptika muß sich in erster Linie nach dem klinischen Erfolg richten, d. h. inwieweit die Anzahl der Anfälle reduziert werden kann bzw. der Patient anfallsfrei wird. Bei nur mangelhafter Wirkung des Medikamentes kann die Dosis gesteigert werden, jedoch nur soweit, bis unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Die Dosis wird also nach unten durch mangelhafte Wirksamkeit und nach oben durch das Auftreten von toxischen Nebenerscheinungen begrenzt. Daneben werden - allerdings erst in zweiter Linie - die Veränderungen im EEG infolge der Therapie als Kriterium für eine wirksame Behandlung mit herangezogen.

Wird bei einem Patienten eine Epilepsie aufgedeckt, so erfolgt die Einstellung zunächst nach empirisch gefundenen Richtdosen, die sich an einer Durchschnittsdosis in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht oder in Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche orientiert. Seitdem die Bestimmung der Blutkonzentration von Antikonvulsiva möglich geworden ist, stellt diese neben der klinischen Beurteilung eine wichtige Hilfe bei der optimalen Dosierung von antiepileptisch wirksamen Medikamenten dar.

Da es sich bei der Epilepsie-Behandlung um eine Langzeittherapie handelt, sollte die orale Applikation bevorzugt werden. Gewöhnlich wird die Tagesdosis in 2 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt. Neuere Untersuchungen zeigten jedoch keine signifikanten klinischen und biochemischen Unterschiede bei Verabreichung der gesamten Tagesdosis in einer einzigen Gabe (18, 184, 205).

Eine intramuskuläre Injektion von DPH kommt nicht in Frage, weil die Resorption aus dem Muskel viel langsamer erfolgt als aus dem Magen-Darm-Trakt. In Sonderfällen, wie z. B. im status epilepticus können eine intravenöse Injektion oder Infusion von DPH notwendig werden, womit innerhalb kürzester Zeit ein therapeutischer Spiegel im Serum erreichbar ist.

2. Bioverfügbarkeit

Die in der Literatur angegebenen DPH-Dosen, die zu einer Serumkonzentration im therapeutischen Bereich führen, sind der Tabelle IV zu entnehmen. Bemerkenswert sind die Streubreiten des als therapeutisch wirksam angesehenen Bereiches.

Aus dem Vergleich der für Erwachsene und Kinder benötigten Dosen geht hervor, daß Kinder höhere Dosen/kg benötigen. Diese von Lennox (103) bereits 1960 beobachtete Tatsache wird nochmals von Sherwin (172) 1974 bestätigt. Besonders deutlich wird das aus der Arbeit von Nolte (131, 132), aus der sich ergibt, daß Kinder mit niedrigem Körpergewicht höhere Dosen/kg brauchen als Kinder mit höherem Körpergewicht, um die gleiche Serumkonzentration zu erreichen. Wenn diese Tendenz nicht bei allen Autoren sichtbar wird, so liegt das daran, daß die Spiegelbestimmungen zum Teil photometrisch erfolgten und deswegen zu hoch liegen, oder daß das untersuchte Kollektiv nicht in Alters- bzw. Gewichtklassen unterteilt wurde.

Als Ursache für einen höheren Bedarf im Kindesalter gibt Svensmark (187) eine schnellere Elimination im Vergleich zum Erwachsenen an. Diese beruht wiederum auf einem schnelleren Metabolismus, der proportianal abhängig von der Körperoberfläche ist, und die beim Kind relativ größer ist als beim Erwachsenen. Jalling (80) diskutiert eine unterschiedliche Proteinbindung im Plasma und unterschiedliche Verteilung des DPH im kindlichen Organismus. Sie fand bei jungen Säuglingen unerwartet niedrige Spiegel bei einer relativ hohen

Tabelle IV

Durchschnittliche DPH-Dosis, die zur Erreichung einer als therapeutisch wirksam angesehenen Serumkonzentration notwendig ist

Autor		orale Dosis	DPH-Spiegel (mg/l)
nsene			
ill	1956	400 mg	2 - 5
vensmark	196o	2 - 14 mg/kg	2 - 50
uchthal	196o	5 - 8 mg/kg	10 - 20
oeser	1961	5 mg/kg	5,2 - 23,3
ensen	1966	5 mg/kg	7 - 33
aerer	1969	200 mg	7,1
		300 mg	9,8
		400 mg	11,4
uchthal	1972	3,5 mg/kg	10
		7 mg/kg	20
r			
eiss	1969	5,4 mg/kg	12,3
alling	197o	10 mg/kg	1 - 8,3 (nur Säuglinge)
uchanan	1971	5,2 mg/kg	8,2
orofsky	1973	5 - 8 mg/kg	10 - 24
auchel	1973	5 - 10 mg/kg	5 - 20
indorfer	1975	8 - 12 mg/kg	5 - 16
olte	1975	9,5 mg/kg	5 - 20 (1o - 2o kg)
		7,1 mg/kg	5 - 20 (2o - 3o kg)
		5,8 mg/kg	5 - 20 (über 3o kg)

Dosis/kg. Auch sie zieht als weitere Erklärung der Diskrepanz einen beschleunigten Metabolismus beim Kind heran. Bedenkt man, daß das DPH seinen Metabolismus selbst induzieren kann (54), so kann man sich vorstellen, daß bei Säuglingen bzw. Kindern, die sowieso schon einen höheren Stoffwechsel haben, durch das vermehrte freie DPH hier ein noch höherer Metabolismus für DPH induziert wird.

Nach oraler Aufnahme von DPH ist erst nach einer Latenzzeit mit einer maximalen Serumkonzentration zu rechnen.

Nach einmaliger Einnahme von 400 mg DPH fand Dill (41) nach 8 Stunden ein Maximum. In Übereinstimmung damit sind die Angaben von Wilder (204) und Serrano (171) mit einem Peak nach 8 - 12 Stunden, von Garretson (51) nach 5 Stunden und Glazko (59) nach 4 - 12 Stunden. Strandjord (184) fand bei 8 Freiwilligen ein Maximum ebenfalls nach 4 - 8 Stunden.

Nach intramuskulärer Gabe ist bereits nach 2 - 4 Stunden mit einem Gipfel zu rechnen (171), wobei jedoch die Serumkonzentration nach i.m.-Applikation wesentlich niedriger liegt und unsicherer ist als nach oraler Gabe der gleichen Dosis.

3. Steady state

Um einen konstanten Serumspiegel bei gleichbleibender täglicher mittlerer Dosis zu erreichen, werden 1 - 2 Wochen benötigt (siehe Tab. V). Innerhalb dieser Zeit kommt es zu einem Gleichgewicht zwischen oraler Aufnahme und Elimination, nachdem es durch Kumulation des DPH zu einem langsamen Anstieg der Serumkonzentration gekommen ist. Wichtig zu bemerken ist jedoch, daß mit einer höheren Dosis die Serumspiegelkonstanz erst später erreicht wird (19, 108, 185).

So benötigte Svensmark (185) 6 - 7 Tage, um eine konstante Serumkonzentration von 15 mg/l und 10 Tage, um mit einer entsprechenden höheren Dosis eine Konzentration von 20 mg/l zu erreichen.

Der Zeitpunkt, wann ein Plateau erreicht wird, ist also dosisabhängig. Die Art der Verabfolgung des Medikamentes spielt dabei keine Rolle (19, 25, 95, 108).

Tabelle V

Dauer bis zum Erreichen einer konstanten Serumkonzentration nach Beginn einer oralen DPH-Gabe

Autor		Zeit (Tage)
Buchthal	1960	6 - 7
Svensmark	1960	6 - 7
Loeser	1961	1 - 13
Jensen	1966	7 - 20
Kutt	1968	5 - 15
Remmer	1969	7 - 14
Hirschmann	1969	8 - 12
Buchanan	1972	7 - 8
Kutt	1974	5 - 15

4. Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Dosis-Serumkonzentrationsbeziehung

Die Höhe der Serumkonzentration ist abhängig vom Alter. So lag bei einer Untersuchung an 170 Patienten, die jeweils täglich 300 mg DPH bekamen, die Serumkonzentration bei einem 80 Jahre alten Patienten doppelt so hoch wie bei einem (157) 20jährigen. Auch hieraus ist abzuleiten, daß im Kindesalter relativ höhere Dosen im Vergleich zum Erwachsenen angewandt werden müssen, um gleiche Serumkonzentrationen zu erreichen. Die Dosis-Serumkonzentrationsbeziehung ist nur im Vergleich von erwachsenen Männern zu Kindern signifikant größer, dagegen nicht im Vergleich von erwachsenen Frauen zu Kindern (172).

Auch vom Geschlecht - wenn auch nicht statistisch signifikant - ist die Höhe der Serumkonzentration bei gleicher Dosis abhängig (157). So haben weibliche Patienten eine etwas niedere Konzentration als männliche Patienten. Sherwin (172) fand nur in der Altersklasse von 25 - 45 Jahren bei Männern eine höhere Serumkonzentration bei gleicher Dosis pro kg als bei Frauen. Bei männlichen oder weiblichen Kindern besteht kein signifikanter Unterschied in der Dosis-Serumkonzentrationsrelation.

Üblicherweise erfolgt die Dosierung von Medikamenten nach dem Körpergewicht bzw. im Kindesalter häufig nach Gewichtsklassen. Damit ist die verschiedene Größe von Organen und Flüssigkeitsräumen, in die das freie DPH diffundiert, in den verschiednen Altersstufen berücksichtigt. Es hat sich jedoch gezeicht, daß diese Bezugsgröße nicht die wahren Verhältnisse widerspiegelt, sondern eine Berechnung der Dosis nach mg/qm möglicherweise eine bessere Serumkonzentrationsbeziehung ergibt (75). Wie in Kap. III 2. ausgeführt benötigen Kinder im Vergleich zu Erwachsenen höhere Dosen DPH pro kg bzw. qm, um äquivalente Serumkonzentrationen zu erreichen.

Bei oraler Aufnahme von DPH besteht eine Korrelation zwischen der Dosis und der Serumkonzentration. Als Erster wies Buchthal (20) darauf hin, der bei seinem Patientengut einen linearen Anstieg des Spiegels um

3,3 mg/l pro 1 mg/kg DPH fand. Dieses gilt jedoch nur bei einer Dosis über 2 mg/kg. Bei darunterliegenden Dosen kommt es nur zu einem Anstieg von 1 mg/l pro 1 mg/kg. Ähnliche Ergebnisse werden von Svensmark (185) und Stensrud (182) angegeben, deren Korrelation bis 3,0 mg/l pro 1 mg/kg bzw. 3,5 mg/l pro 1 mg/kg liegen. Auch von anderen Autoren (64, 108, 172) wurde diese Abhängigkeit zwischen Dosis und Spiegel beschrieben. Loeser (108) fand jedoch im Gegensatz zu Sherwin (172) keine statistische Signifikanz. Kutt (95) behandelte verschiedene Patientengruppen jeweils mit 300, 400 und 500 mg DPH und bekam entsprechende Spiegel von 10, 20 und 30 mg/l.

Bei Kindern besteht ebenfalls eine Dosisspiegelrelation, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß Kinder relativ höhere Dosen brauchen als Erwachsene (187). Bei einer Dosis von 5 - 8 mg/kg lag die Serumkonzentration bei 70 % der Kinder zahlenmäßig im Bereich des 2 - 3fachen der aufgenommenen DPH-Menge (10). Eine hochsignifikante Korrelation bei Kindern wird auch von Melchior (119), Windorfer (207) und Nolte (132) angegeben. Sherwin (172) errechnete eine bessere Signifikanz bei Erwachsenen als bei Kindern.

Aus dem zuvor Gesagten darf nicht geschlossen werden, daß bei einem bestimmten Patienten einer bestimmten Dosis eine bestimmte Blutkonzentration zugeordnet werden kann. Blutspiegelbestimmungen bei einer Langzeittherapie bleiben unerläßlich. 2 Faktoren müssen bei der Abschätzung des zu erwartenden Blutspiegels berücksichtigt werden:

1. die interindividuelle Schwankungsbreite. Nahezu sämtliche Autoren, die sich mit der Frage der Dosisspiegelrelation befassen, weisen auf die enorme Streubreite hin (19, 55, 95, 182, 195). Bei Lascelles (100), der 11 Erwachsene mit Standarddosen behandelte, lagen nur 45 % innerhalb eines therapeutischen Bereiches von 10 - 20 mg/l. Jensen (82) gibt einen Streuungsbereich von 7 - 33 mg/l, Loeser (108) von 2,5 - 42 mg/l, Hirschmann (69) von 5 - 50 mg/l bei Normaldosen an. Gauchel (52) und Nolte (132) betonen, daß die Schwankungsbreite im Kindesalter noch höher zu veranschlagen ist, und zwar um so höher, je jünger das Kind ist.

2. Die Dauer der bisherigen DPH-Behandlung. Die zu erwartende Serumkonzentration bei vorgegebener Dosis ist weiter abhängig von der Dauer der bisherigen DPH-Therapie. Patienten unter Langzeitbehandlung haben einen höheren

Blutspiegel als zu erwarten ist, bzw. ist eine geringere Dosis bei der Langzeittherapie mit DPH notwendig, um einen Spiegel im therapeutischen Bereich zu halten.

Svensmark (185) fand bei Erwachsenen, die länger als 6 Monate behandelt wurden, eine Serumkonzentration, die durchschnittlich 2 x höher lag als bei Patienten, die nur wenige Wochen behandelt wurden. Buchthal (19) benötigte nur 3 - 5 mg DPH bei "über Jahre" behandelten Patienten anstelle von 5 - 8 mg/kg.

IV KLINISCHE WIRKUNG IN BEZIEHUNG ZUR SERUMKONZENTRATION

1. Antikonvulsive Wirkung

Daß DPH bei bestimmten Anfallsformen bei der Mehrzahl der Patienten klinisch effektiv ist, ist seit der Erstveröffentlichung 1938 durch Merrit und Putnam (121) bekannt. Über eine Korrelation zwischen Serumkonzentration und klinischer Wirksamkeit gibt es bis heute jedoch nur wenige Veröffentlichungen. Aus der Tabelle VI geht hervor, daß ungefähr 70 - 90 % der Erwachsenen und Kinder unter DPH-Behandlung eine völlige Anfallsfreiheit bzw. erhebliche Besserung der Anfallsfrequenz erlangen. Allerdings muß bei diesen Zahlenangaben bedacht werden, daß es sich um unterschiedliche Patientenkollektive handelt mit unterschiedlich schweren Verlaufsformen der Epilepsie und daß die Beurteilungskriterien - insbesondere einer "Besserung" - nur teilweise und unterschiedlich dokumentiert sind.

Lund (111) veröffentlichte 1974 eine Studie über 32 Patienten, die über 3 Jahre lief und die Behandlung mit Serumkonzentrations-Messungen überwacht wurde:

	Serumkonzentration(mg/l)	Anzahl der Anfälle/Jahr
1. Jahr	6,1 ± 2,9	5,8
2. Jahr	11,7 ± 3,3	4,1
3. Jahr	15,0 ± 2,5	1,6

Dabei zeigt sich, daß DPH nicht nur wirksam ist, sondern daß auch bei optimaler Dosierung und Überwachung die Anfallsfrequenz erheblich gesenkt werden kann.

Tabelle VI

Wirksamkeit von DPH

Autor	Patienten-gut	Anzahl (n)	Serumkonzentration (mg/l)	Besserun Anfallsf (%)
Buchthal 59/60	5 - 64 Jahre, stationär	12	10 - 50	92
	ambulant	27	11 - 48	79
	ambulant	24	unter 10	25
Buchanan 1971	Kinder	202	6,7	71
Borofsky 1972	Kinder	53	0 - 48	75
				Anfalls
Lund 1973	alle Alters-stufen, ambulant	294	10 - 20	66
			unter 10	48
			über 20	97

2. Dosisabhängige Nebenwirkungen

Neben der erwünschten DPH-Wirkung einer Anfallskoupierung werden unter Umständen Nebenwirkungen gefunden, die vorwiegend bei hohen Dosen bzw. hohen Serumkonzentrationen auftreten und damit dosisabhängig sind. Diese Nebenwirkungen sind schon frühzeitig (122) erkannt worden. Folgende Symptome sind in der Literatur (210) am häufigsten beschrieben:

Ataxie
Nystagmus
Doppelbilder
Dysarthrie
vermehrt auftretende Anfälle
psychische Veränderungen und Bewußtseins-Störungen, Übelkeit und Erbrechen

Im folgenden Kapitel wird ausführlich auf die DPH-Intoxikation eingegangen.

DERZEITIGER STAND DER KENNTNISSE ÜBER DIE KLINIK DER DIPHENYLHYDANTOIN-INTOXIKATION

1. Pathologisch-anatomische Befunde

Die meisten Autoren, die sich mit der Frage der irreversiblen Schädigung des Gehirns nach länger andauernder toxischer Serumkonzentrationen befaßt haben, postulieren eine direkte toxische Wirkung des DPH auf die Purkinje-Zell des Kleinhirn. Utterbach (196, 197) erzeugte bei Katzen mit verschieden hohen Dosen DPH eine Ataxie. Er fand im Kleinhirn dieser Tiere morphologisch veränderte und in ihrer Anzahl verminderte Purkinje-Zellen. Kokenge (86) bestätigte diese Ergebnisse bei Ratten und Katzen, ebenso del Cerro (26) und Snider (178). Auch beim Menschen wurde nach Behandlung mit DPH eine Reduktion von Purkinje-Zelle beschrieben (140, 181) und persistierende cerebelläre Ausfälle beobachtet (71, 72, 86).

Dagegen stehen jedoch ausgedehnte tierexperimentelle und autoptische Befunde von Dam. Sowohl bei Schweinen (34, 35) als auch bei Affen (36), die er über Monate mit DPH behandelte, fand er verminderte Zellzahlen im Cerebellum, die sich jedoch nicht signifikant von denen der Kontrolltiere unterschieden. In einer weiteren Arbeit (37) korrelierte er nach Untersuchungen von 32 Gehirnen epileptischer Patienten die Zahl der Purkinje-Zellen mit der Dauer und Höhe der DPH-Therapie und der Anzahl der grand mal-Anfälle. Dabei stellte sich heraus, daß die Patienten mit einer schweren grand mal-Epilepsie signifikant weniger Purkinje-Zellen hatten als Patienten mit weniger oder gelegentlichen grand mal-Anfällen. Die Zellzahl der Patienten, deren Epilepsie mit einer hohen Dosis gut eingestellt war, d.h., daß wenige oder gar keine Anfälle auftraten, unterschied sich nicht von den der Kontrollen. Dam (36, 38) folgerte daraus, daß nicht das DPH in therapeutischen oder auch toxischen Dosen zur Änderung der Purkinje-Zell-Dichte im Kleinhirn führt, sondern die Hypoxie während der

Krampfanfälle bzw. während des Komas bei DPH-Intoxikationen.

. Klinische Symptome

a) Ataxie

DPH hat eine besondere Affinität zum Kleinhirn. Als Ausdruck einer cerebellären Symptomatik findet sich deshalb neben dem Nystagmus eine Ataxie bei hohen DPH-Konzentrationen im Serum. Die Ataxie wurde bereits von Merritt und Putnam (122) als Intoxikations-Symptom gedeutet. Kutt (92), der 1964 erstmals Intoxikations-Erscheinungen mit Serumkonzentrationen korrelierte, gibt an, daß eine Ataxie bei einer Blutkonzentration um 30 mg/l auftritt. Alle seine Patienten mit Serumkonzentrationen über 40 mg/l waren ataktisch. 2 Patienten, bei denen eine Konzentration von 60 mg/l gemessen wurde, waren unfähig zu sitzen. Über die Häufigkeit des Auftretens einer Ataxie finden sich nur wenig Angaben in der Literatur, keineswegs ist sie obligatorisch bei erhöhten Spiegeln (147). Bei Patel (139) waren alle 13 Patienten, die eine DPH-Intoxikation hatten, ataktisch. In Bookers Patientengut (7)zeigten von 12 Patienten mit Intoxikations-Erscheinungen 7 eine Ataxie. Diese hatten Blutspiegel von 47 - 85 mg/l.
Wie für Erwachsene gilt auch bei Kindern die Ataxie als ein häufiges und relativ sicheres Zeichen der DPH-Intoxikation. Bei Vallarta (198) zeigten alle 10 Kinder mit Vergiftungserscheinungen eine Ataxie. Floyd (45) fand bei allen 20 Kindern, die wegen einer accidentellen DPH- Intoxikationen in ärztliche Behandlung kamen, eine Ataxie. Von Buchanans (17) untersuchten Kindern waren insgesamt 9 = 4.4 % vom Gesamtkollektiv ataktisch.

b) Nystagmus

Als erster hat Kutt (92) ein größeres Patientengut auf dieses Symptom hin untersucht und gefunden, daß die Art des Nystagmus und die Intensität von der Höhe des Blutspiegels, den er photometrisch bestimmte, abhängig ist. Bei einem Spiegel über 20 mg/l hatte jeder Patient einen Nystagmus. Aber bereits bei einer Blutkonzentration von 15 mg/l konnte bei einem Teil der Patienten ein Endstellnystagmus beobachtet werden. Ab 30 mg/l trat ein Nystagmus bei 45°-Stellung der Bulbi auf, ab 50 mg/l schließlich beim Geradeausblick. Von dieser engen Korrelation zwischen Art und Intensität des Nystagmus und Serumkonzentration ausgehend meint Kutt, vom Nystagmus auf die Plasmakonzentration zurückschließen zu können mit einer Sicherheit von $\pm$ 5 mg/l. Auch Haerer (64) kommt zu ähnlichen Ergebnissen. Bei Serumspiegeln über 17 mg/l hatten alle Patienten einen Nystagmus. Dieser wurde in milder bzw. mittelgradiger Ausprägung bei Durchschnittsspiegeln von 18.8 bzw. 17.6 mg/l beobachtet, ein schwerer Nystagmus bei durchschnittlich 42.2 mg/l. Die Häufigkeit des Nystagmus in den verschiedenen Intensitätsgruppen betrug bei 299 Erwachsenen 13 %, 9,4 % und 4 %.

Ein milder Nystagmus war in 11 % mit anderen milden Intoxikations-Zeichen vergesellschaftet, in nur 2 % mit anderen schweren Symptomen der Vergiftung. Bei einem schweren Nystagmus zeigten alle Patienten noch weitere Symptome, davon 90 % mit anderen schweren Nebenwirkungen.

Von Jensen (82) wurde ein Auftreten des Nystagmus schon bei einem Spiegel von 12,1 mg/l, von Kutt (95) bei 13 mg/l beobachtet. Von Haeres (64) Patienten mit Serumkonzentration unter 15 mg/l hatten 10 % einen leichten Nystagmus.

Patel (139) berichtet von 13 Patienten mit Intoxikations-Erscheinungen, von denen 9 = 69 % einen Nystagmus hatten. Serumkonzentrationsbestimmungen liegen bei dieser Studie nicht vor. Es ist aber ersichtlich, daß 4 Patienten mit

anderen Intoxikations-Symptomen keinen Nystagmus hatten. So kommen auch andere Autoren wie Logan (1o9) , Prensky (147) und Perlo (141) zu dem Schluß, daß ein Nystagmus auch bei Blutspiegeln über 20 mg/l keineswegs obligat ist, was im Gegensatz zu den Untersuchungen von Kutt und Haerer steht.

Lektovaara (102) hat die Dauer des Nystagmus bei Patienten unter DPH-Behandlung und Kontrollpersonen nach 5-maliger Drehung innerhalb 10 Sekunden gemessen. Dabei fand sich eine grobe Beziehung zwischen Dauer des Nystagmus und Serumkonzentration des DPH. Die interindividuelle Variabilität war jedoch so groß, daß der Test ungeeignet ist zur Früherfassung einer Intoxikation.

Wie für andere Intoxikations-Zeichen gilt auch hier,

daß sich ein Nystagmus bei Kindern schwerer nachweisen läßt als bei Erwachsenen und deshalb nicht zu den ersten Hinweisen auf eine zu hohe Serumkonzentration zählt(98, 163). Von 14 Kindern, die von Melchior (119) behandelt wurden und eine Serumkonzentration über 25 mg/l hatten, zeigten 5 Intoxikations-Symptome, jedoch keines einen Nystagmus.

) Doppelbilder

Das Auftreten von Doppelbildern wird immer wieder als eines der Hauptsymptome der DPH-Intoxikation genannt, in der Literatur sind jedoch kaum Angaben über die Häufigkeit und Relation zum Blutspiegel zu finden. Insgesamt ist eine Diplopie als spontan angegebenes Symptom seltener als die zuvor beschriebenen.
Im Kindesalter ist das Symptom der Doppelbilder kaum als Hinweiszeichen für eine zu hohe Serumkonzentration zu verwenden (107), da man auf die Angaben des Patienten angewiesen ist und kleine Kinder die Doppelbilder unterdrücken und nicht wahrnehmen. Erst im höheren Schulalter kann auf gezieltes Befragen möglicherweise mit einer positiven Antwort gerechnet werden. Eine plötzlich auftretende Seitneigung des Kopfes zur Vermeidung des Doppelsehens bzw. ein Zukneifen eines Auges kann als

Hinweis gelten. Patel (139), der 13 Kinder mit Vergiftungserscheinungen systematisch untersuchte, fand bei 2 Patienten Doppelbilder. Beide Kinder waren über 12 Jahre alt.

d) Psychische Veränderungen und Bewußtseinsstörungen einschließlich der Dysarthrie.

Die psychischen Störungen können sehr mannigfaltig sein In den leichtesten Fällen kann es sich um eine Konzentrationsschwäche oder Antriebsarmut und Lustlosigkeit (handeln, in schweren Fällen um Apathie, Lethargie, eine verlangsamte Sprache und schließlich Bewußtseinseintrüb bis zur Bewußtlosigkeit. Häufig kann bei Epilepsie-Pati die unter einer DPH-Therapie seit längerer Zeit stehen, nicht entschieden werden, ob es sich bei der Wesensände um secundäre bzw. therapiebedingte Störungen handelt od um Veränderungen, die primär mit der Grunderkrankung in Zusammenhang zu bringen sind. Im allgemeinen gilt jedo daß man bei Bewußtseinsstörungen - abgesehen vom Anfall oder Dämmerzustand - zunächst an eine DPH-Überdosierung denken muß, während Verhaltensstörungen eher auf die Gr erkrankung zurückzuführen sind, ein zu hoher Blutspieg jedoch nicht ausgeschlossen ist.

Kutt (92) gibt an, daß Lethargie und Konzentrationsschwäche die häufigsten Zeichen einer psychischen Stör sind. Sie treten erst bei Blutkonzentrationen über 40 m auf. Das Ausmaß der Veränderungen ist jedoch interindividuell sehr unterschiedlich. Er beobachtete einen Patien der bei einem Blutspiegel von 89 mg/l noch voll orientiert war. Insgesamt scheinen bei älteren Patienten schwerere Störungen bei gleichem Serumspiegel aufzutret als bei jüngeren.
Roseman (16o) weist darauf hin, daß es sowohl für die Eltern als auch für den Therapeuten außerordentlich sch rig ist, bei Kindern bereits geringere psychische Veränderungen zu erkennen. Patel (139) berichtet von insge samt 13 Kindern, von denen 12 psychische Störungen sowi Schwindel und Schläfrigkeiten hatten. Allerdings gibt d Autor selbst an, daß nicht geklärt ist, wieviel Kinder schon vor Therapiebeginn auffällig waren. Floyd (45) fa

ei 23 Kindern mit Überdosierungserscheinungen 15
atienten mit einer Lethargie.

) Vermehrt auftretende Krampfanfälle

ntikonvulsiva können in hohen Dosen auch als Konvulsiv
irken (75). Dieses gilt insbesondere für das DPH.
linisch imponieren diese Anfälle als vermehrte grand
al-Anfälle, als tonische Anfälle mit Opisthotonus oder
ls vermehrte petit mal-Anfälle, wobei jedoch nie be-
bachtet wurde, daß diese bei einem Kind erstmalig nach
usätzlicher Gabe von DPH auftraten (21). Besonders
indrucksvoll ist das Phänomen, daß vermehrte Anfälle
urch eine DPH-Überdosierung auftreten können. Es ist
n zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben worden,
n denen von accidentellen Intoxikationen berichtet wird
6, 125, 154, 164, 169, 190, 191), ebenso wie bei einer
berdosierung im Rahmen einer antikonvulsiven Thera-
ie.
Möglicherweise kann es auch durch Fehlinterpretationen
er zahlreicher werdenden Anfälle und der daraufhin er-
olgten Dosissteigerung zu einer weiteren Intensivierung
on Vergiftungssymptomen kommen (72, 105, 109, 129,
42, 206).

Levy (104) beschreibt 3 Patienten, die das Vollbild einer DPH-Überdosierung zeigten. Alle hatten zunehmende Krampfanfälle von grand mal - Typ bzw. Streckkrämpfe mit Opisthotonus oder beides. Lascelles (100) konnte bei 26 Patienten mit Serumspiegeln über 25 mg/ zeigen, daß nach Dosisreduktion des DPH bei 18 Patienten die Anfallsfrequenz abnahm, Von Vallertas (198) 10 Kindern mit Intoxikationserscheinungen hatten die Hälfte vermehrt Anfälle. Von Livingston (107) werden durch DPH provozierte Anfälle als Seltenheit angesehen

Eine endgültige Erklärung für diesen paradoxen Effekt des DPH gibt es bisher nicht.

In tierexperimentellen Untersuchungen (86) konnte gezeigt werden, daß sich im Hirnstamm - die tonischen Anfälle nehmen von hier ihren Ursprung-und im Cerebellum eine doppelt so hohe DPH-Konzentration findet wie im Blut und im Gewebe des Cortex. Gruber(6. hat 2 Jahre nach Einführung des DPH in die Therapie de Epilepsie bei Mäusen, Ratten, Hunden und Kaninchen durch überhohe Dosen Krampanfälle erzeugen können. Die Tiere kamen

ins Koma, die Hälfte verstarb.

Auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen im Cerebellum nach langdauernder erhöhter Serumkonzentration wurde beweits hingewiesen.

5. Häufigkeit

In der ersten Arbeit, in der über Nebenwirkungen von DPH berichtet wird (122), haben 15 % der Patienten Intoxikationserscheinungen. Yahr (211) und Roseman (160) geben sogar Zahlen von 77 % bzw. 45 % an, Husby (79) von 7 % seiner Patienten. Diese verschiedenen Größenordnungen der Prozentzahlen dürften darauf zurückzuführen sein, daß die Überwachung der Patienten unterschiedlich intensiv und daß eine Blutspiegelbestimmung zur Überwachung der Therapie teilweise noch nicht möglich war. Durchschnittlich treten 15 - 20 % Nebenwirkungen während der DPH-Behandlung auf (139).

Das klinische Bild der Intoxikation sowie der Schweregrad korreliert meist mit der DPH-Konzentration im Blut. Die interindividuellen Unterschiede sind jedoch beträchtlich, so daß bei einem Blutspiegel, der über dem optimalen therapeutischen Bereich liegt, bei einem Patienten Intoxikationssymptome vorkommen, während ein anderer Patient symptomfrei sein kann.

So berichtet Stensrud (182) von 35 Patienten mit Blutspiegeln über 25 mg/l, von denen nur die Hälfte klinisch auffällig waren. In der Untersuchung von Buchthal (19) hatten 15 % der Patienten mit Blutspiegeln zwischen 10-29 mg/l leichte Intoxikationserscheinungen. Von insgesamt 174 Patienten hatten 34 eine Serumkonzentration zwischen 30 und 60 mg/l, 26 % waren symptomfrei, 24 % hatten leichte und 50 % schwere Symptome. Leichte Symptome wurden niemals unter einem Spiegel von 14 mg/l und schwere nicht unter 30 mg/l beobachtet. Von 110 Patienten, die von Triedman (195) untersucht wurden, waren 17 % neurologisch auffällig und hatten eine DPH-Konzentration von über 30 mg/l im Serum. Von den übrigen 91 symptomlosen Patienten hatten jedoch auch 14 % ebenfalls einen Blutspiegel über 30 mg/l. Loeser (108) berichtet von 1 Patienten mit einem Spiegel von 48 mg/l, der neurologisch nicht auffällig war.

Während Buchthal (21) bei Kindern in geringerem Ausmaß toxische Symptome findet als bei Erwachsenen, gibt Livingston (107) an, daß das Auftreten einer DPH-Intoxikation bedeutend häufiger im Kindes- als im Erwachsenenalter ist. Diese Divergenz der Aussagen spiegelt sich auch in der übrigen Literatur wieder.

Von 53 Kindern hatten 8 = 15 % Zeichen einer akuten DPH-Intoxikation (9). Buchanan (17) hat Blutspiegelbestimmungen bei 203 Kindern vorgenommen, von denen 18 über einer Serumkonzentration von 20 mg/l lagen, jedoch nur 8 davon = 45 % hatten klinische Symptome. Vom gesamten Patientengut sind das 4 %. Von 30 Kindern aller Altersstufen, die Spiegel über 25 mg/l hatten, fand Dawson (39) 5 x Intoxikationsymptome. Bei Gauchel (52) liegen die Ergebnisse ungünstiger; bei 9 von 10 Kindern mit Serumspiegeln über 20 mg/l waren toxische Symptome zu finden, ebenfalls bei 2 von 20 Kindern mit Konzentrationen von 5 - 20 mg/l. Von den von Melchior (118) überwachten 42 Kindern hatten 14 einen Spiegel über 25 mg/l, 3 Kinder = 21 % hatten Symptome einer akuten DPH-Intoxikation.

Tabelle VII

Häufigkeit von Intoxikationen unter DPH-Behandlung

wachsene

Autor		%	
Merritt	1939	15	vom gesamten Patientengut
Yahr	1952	77	"
Buchthal	196o	15	"
Triedman	196o	17	"
Roseman	1961	45	"
Husby	1963	7	"
Patel	1968	15 - 2o	"
Buchthal	196o	74	von 174 Patienten mit Serumkonzentration von 30 - 60 mg/l
Stensrud	1964	50	von 35 Patienten mit Serumkonzentration über 25 mg/l

der

Buchanan	1971	4	vom gesamten Patientengut
Borofsky	1972	15	"
Buchanan	1971	45	von 18 Kindern mit Serumkonzentration über 2o mg/l
Dawson	1971	17	von 3o Kindern mit Serumkonzentration über 25 mg/l
Melchior	1971	21	von 14 Kindern mit Serumkonzentration über 25 mg/l
Gauchel	1973	9o	von 1o Kindern mit Serumkonzentration über 2o mg/l

4. Ursachen

Klinische Symptome einer DPH-Intoxikation sind bis auf wenige Ausnahmen bei Serumkonzentrationen über 15 mg/l zu erwarten. Beschreibungen von Vergiftungserscheinungen unter 15 mg/l finden sich nur selten in der Literatur und betreffen nur Einzelfälle (7, 9, 19, 64, 82, 127). Mit hohen Serumkonzentrationen von DPH ist nach Literatur (167, 207) hauptsächlich zu rechnen bei:

a) zu hohen DPH-Dosen
b) Interaktionen mit anderen Medikamenten
c) Genetischer Enzymdefekt
d) Änderung der Plasma-Eiweiß-Bindung
e) Leber- und Nierenerkrankungen

a) Zu hohe DPH-Dosen

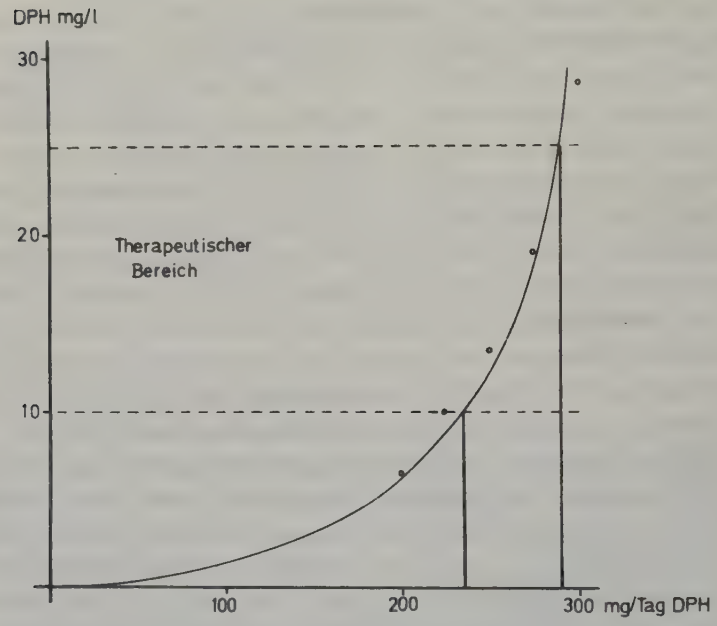
Die Aufnahme von überdurchschnittlich hohen Dosen von DPH dürfte zumeist aus accidenteller Ursache oder suicidaler Absicht geschehen. Auch Mißverständnisse zwischen Eltern von zu behandelnden Kindern bzw. Patienten und Therapeut sind als Ursache einer Vergiftung nicht auszuschließen.
In der Literatur finden sich zahlreiche Veröffentlichungen von accidentellen DPH-Vergiftungen bei Kindern, die meist zu dem Vollbild der DPH-Intoxikation bzw. bis zum Koma führten (45, 73, 85, 125, 139, 148, 16[illegible] 170, 183, 190, 201, 205). Vergiftungen, die zum Tod führten, sind bei Kindern selten; der 7-jährige Jung über den Schmeisser (164) berichtet, hat 100 mg/kg oral aufgenommen. Bei einem weiteren Ingestions-Unfa mit DPH (101) mit tödlichem Ausgang betrug die aufgenommene Menge 160 mg/kg. Den 3. in der Literatur bekannten Todesfall im Kindesalter beschreibt Tichno (192). Daß es keine definierte letale Dosis für DPH gibt, sondern diese wahrscheinlich auch interindivi verschieden ist, zeigt der Fall von Tenkhoff (190), bei dem ein 2 1/2-jähriges Kind eine Dosis von 249 aufgenommen und überlebt hat.
Weitaus häufiger als accidentelle Vergiftungen sind Überdosierungen, die nach Dosiserhöhung auftreten, nachdem die bisherige Behandlung nicht zu dem ge-

wünschten Erfolg geführt hat. Dieses gilt besonders für die Zeit, als Blutspiegelbestimmungen noch nicht möglich waren. Über das Verhalten des DPH-Spiegels im Serum nach Erhöhung der Dosis konnte man erst nach Entwicklung von Bestimmungsmethoden Aufschluß erhalten. Remmer (152) verdoppelte die DPH-Dosis, nachdem ein konstanter Spiegel im therapeutischen Bereich erreicht war. Dabei zeigte sich, daß das Niveau, auf das sich die Konzentration schließlich einstellte, erhebliche interindividuelle Unterschiede aufwies und zum Teil überproportional zur Dosissteigerung anstieg. Nur bei 2 von 13 Patienten erreichte die Konzentration den erwarteten Wert, bei den übrigen stieg sie höher als nach der Dosiserhöhung zu erwarten war. Schmidt (167) bei Erwachsenen und Nolte (132) bei Kindern konnten das gleiche Phänomen nachweisen. Die Erklärung für dieses Verhalten ist, daß der Serumspiegel mit steigender Dosis zunächst linear ansteigt, solange die Kapazität der hydroxylierenden Enzyme der Leber ausreicht, das applizierte DPH abzubauen. Wird diese Kapazität jedoch durch weitere Dosis-Steigerung überschritten, so steigt die Serumkonzentration an (5, 112) und erreicht rasch toxische Bereiche. Der Beginn der exponentiell verlaufenden Kurve ist individuell verschieden bei unterschiedlich hohen Serumkonzentrationen und kann unter Umständen auch im therapeutischen Konzentrationsbereich liegen. Dies Verhalten ist durch die begrenzte Kapazität der Leberenzyme bedingt und wurde von Kutt als "ceiling of activity" bezeichnet.

Richens (156) zeigte den Verlauf der Serumkonzentration in Abhängigkeit von der DPH-Dosis bei einer 25-jährigen Patienten. Aus den gemessenen Serumspiegeln wurde mit einem Computer mittels der Michaelis-Merten-Gleichung eine Kurve erstellt.

Abbildung 1

Abhängigkeit der Serumkonzentration von der täglichen DPH-Dosis bei einer Patientin in Anlehnung an Richens (156).



Aus der Abbildung ist zu ersehen, daß mit einer täglichen Dos von 235 mg DPH der angegebene therapeutische Bereich erreicht wird. Eine Steigerung von nur mehr als 55 mg DPH läßt den Ser spiegel über den optimalen therapeutischen Bereich ansteigen. Die Absättigung der Enzymkapazität erfolgte bei 344 mg DPH täglich.

Auch bei neu einzustellenden Patienten kann die applizierte Durchschnittsdosis so schnell in toxische Bereiche führen. Von 7 Erwachsenen, denen erstmals Standard-Dosen von 300 mg D täglich gegeben wurden, hatten 3 nach 1 bis 2 Wochen Serumkon zentrationen über 20 mg/l, ein weiterer Patient sogar über 50 (152). In der gleichen Arbeit von Remmer wird berichtet, daß höhere Spiegel erreicht werden könnten, wenn man nicht gezwun wäre, wegen toxischer Erscheinungen die Behandlung abzubreche bzw. die Dosis zu reduzieren. Auch hier muß als Erklärung ein angebotenen DPH-Menge nicht adäquate Enzymkapazität heran-gezogen werden. Es ist wenig wahrscheinlich, daß es sich in

allen diesen Fällen um eine absolut verminderte Enzymmenge gehandelt haben sollte. Rasch auftretende hohe Konzentrationen von DPH können andererseits jedoch auch einen Anstieg der hydroxylierenden Enzyme induzieren, wie aus Tierversuchen an Hunden (20, 21) bekannt ist.

b) Interaktionen mit anderen Medikamenten

Da es sich bei der Epilepsie-Behandlung um eine Langzeittherapie handelt, kommt es oft vor, daß ein zusätzliches Medikament zum DPH gegeben werden muß. Dabei kann es sich um eine weiteres Antikonvulsivum handeln oder auch um Pharmaka, die wegen einer anderen Erkrankung verordnet werden. Bei Kombination mehrerer Arzneimittel können metabolische und pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten, die zu einer Erhöhung oder auch zum Abfall des Plasmaspiegels des entsprechenden Medikamentes führen. Die Art der Medikamentenwechselwirkung ist unterschiedlich. Für die Frage der DPH-Intoxikation interessieren uns hauptsächlich 2 Möglichkeiten:

Das DPH kann durch andere Substanzen aus seiner Eiweißbindung verdrängt werden, wodurch die Konzentration des freien und biologisch aktiven DPH zunimmt (153). Ein solcher Mechanismus wird z.B. für Phenylbutazon, Sulfonamide und Salicylaten beschrieben (113).

Der Metabolismus des DPH wird durch ein Pharmakon stimuliert. Diese Art der Wechselwirkung trifft vorwiegend für die Antikonvulsiva zu.

Aus der Tabelle VIII, die in Anlehnung an die Arbeit von Kutt (99) erstellt wurde, gehen die Medikamente hervor, die zu einem Anstieg der DPH-Konzentration im Serum führen.

Tabelle VIII

Medikamente, die zu einer Erhöhung der DPH-Serumkonzentration führen

Isoniazid	Murray	1962
	Kutt	1966
	Brennan	1970
	Kutt	1970
	Geering	1974
Salicylate	Kutt	1966
	Lunde	1970
Cycloserin	Kutt	1966
Methylphenydat (Ritalin)	Garettson	1969
	Mirkin	1971
Dicoumarolum (Dicumarol)	Hansen	1966
Disulfiram (Antabus)	Kiorboe	1966
	Olesen	1966
Chloramphenicol	Christensen	1969
	Skovsted	1969
Diazoxide	Roe	1975
Phenyramidol	Solomon	1967
Sulthiame (Ospolot)	Hansen	1968
	Olesen	1969
	Houghton	1974
Chlordiazepoxid (Diazepam)	Vajda	1971
Sulfamethizole	Siersbaek	1973
Phenylbutazon	Hansen	1966
Sulfaphenazol	Hansen	1966
Ethosuximid	Frantzen	1967
Chlorpromazin	Kutt	1968
Prochlorperazine (Taxilan)	Kutt	1968
Propoxyphen	Kutt	1971
Sulfonamide	Lunde	1970

c) Genetischer Enzymdefekt

Ein angeborener Enzymdefekt als Ursache einer DPH-Intoxikation wurde erstmals von Kutt (91) beschrieben. Er beobachtete einen Jungen, dessen Serumkonzentration bei einer täglichen Dosis von 3,8 mg/kg kontinuierlich anstieg und am 17. Tag nach Behandlungsbeginn einen Wert von 87 mg/l erreichte. Klinische Symptome einer DPH-Vergiftung traten bei 40 mg/l auf. Durch Bestimmung des nicht-metabolisierten DPH und der Metabolite im Serum und Urin wurde als Ursache der erhöhten Serumkonzentration eine insuffiziente Hydroxylierung des DPH in der Leber gefunden. Diese wird auf eine verminderte Enzymkapazität zurückgeführt. Bei gleichen Untersuchungen der Familienangehörigen dieses Patienten konnte gezeigt werden, daß sowohl die Mutter, als auch ein weiterer von insgesamt 4 Brüdern einen Enzymdefekt hatten. Eine Vererbung erscheint somit wahrscheinlich.

Eine genetisch fixierte verminderte Enzymkapazität ist selten. Kutt (97) konnte innerhalb von 8 Jahren 3 Familien beobachten, in denen die Mutter und eines oder mehrere Kinder einen solchen Enzymdefekt aufwiesen.

d) Änderung der Plasma-Eiweiß-Bindung

Nur das freie, nicht gebundene DPH zeigt eine biologische Wirkung. Ungefähr 90 % des resorbierten DPH liegt im Plasma an Albumin gebunden vor und ist damit nicht aktiv. Für die Korrelation Dosis - Blutspiegel und Blutspiegel - klinische Wirkung wäre es daher sinnvoller, das freie DPH zu bestimmen. Dies ist zwar möglich, bringt für die Routine jedoch keine wesentlichen Vorteile gegenüber der Serumkonzentrationsbestimmung (16). In Abhängigkeit vom Albumin besteht ein festes Verhältnis von ungebundenem DPH (62), so daß bei bekannter Albumin-Konzentration von der Gesamt-DPH-Konzentration auf das freie DPH zurückgeschlossen werden kann. Mit in vitro-Versuchen konnte Hooper (74) ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen freien DPH und Plasma-Albumin-Konzentration finden.
Um die Bedeutung der Serum-Eiweiß-Konzentration bei der Frage der DPH-Intoxikation herauszustellen, muß man sich klar darüber sein, daß ein Abfall des gebundenen DPH von 90 auf 85 % ein Anstieg des freien DPH um 50 % bedeutet.

Booker (7) fand bei Spiegeln unter 1,5 mg/l freiem DPH keine Vergiftungserscheinungen. Zwischen 1,5 und 3,o mg/l trat höchstens ein, zwischen 3,5 und 5,0 mg/l freiem DPH mehrere typische Intoxikations-Symptome auf. Bei Spiegeln über 5,0 mg/l freiem DPH war klinisch das Vollbild der DPH-Intoxikation nachweisbar.
Die Proteinbindung des DPH ist individuell unterschiedlich.
Daraus ergeben sich 2 Folgerungen:

Von 2 Patienten mit gleichen Serumspiegeln kann einer Intoxikations-Erscheinungen haben, während der andere symptomfrei ist. Die Erklärung könnte sein, daß infolge der verschiedenen Eiweißbindung das freie DPH unterschiedlich hoch ist und im Vergiftungsfall im toxischen Bereich liegt.
Trotz eines 'Serumspiegels im therapeutischen Bereich hat der Patient Zeichen einer DPH-Intoxikation. Die Ursache ist eine verminderte Albumin-Bindung und ein dadurch im toxischen Bereich liegendes freies DPH.
So finden sich unter Bookers Patienten 2 mit Serumspiegeln von 13 mg/l, die einen Nystagmus haben. Das freie DPH beträgt 4,9 bzw. 3,9 mg/l, also über dem therapeutischen Bereich des freien DPH.
Bei bestimmten Krankenheitsbildern, die mit Änderungen des Serumeiweißes einhergehen, muß mit unerwartet hohen Serumspiegeln des freien DPH gerechnet werden. Für die Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen konnte Rane (149) zeigen, daß eine positive Korrelation zwischen Höhe des ungebundenen DPH und des Gesamtbilirubin besteht. So ist bei einem Bilirubin von 20 mg% die Fraktion des freien DPH um das doppelte erhöht. Hier stehen das Bilirubin und das DPH in Konkurrenz um die Bindungsstellen am Albumin-Molekül. Dies wird auch durch Untersuchungen von Hooper (74) bestätigt. Odar-Cedarlöf (133) berichtet daß bei einem urämischen Patienten nur eine niedrige DPH-Konzentration notwendig war, um die Krampfanfälle effektiv zu behandeln. Auch Reidenberg (151) und Shoeman (173) fanden erhöhte Fraktionen von freiem DPH infolge verminderter Eiweißbindung bei der Urämie. Gleiche Verhältnisse liegen beim Nephrotischen Syndrom vor (62).

e) Leber- und Nierenerkrankungen

Der Abbau des DPH erfolgt zu 60 - 70 % in der Leberzelle durch hydroxylierende Enzyme. Nach Kopplung an Glucuronsäure werden diese als biologisch inaktive Metabolite über die Niere ausgeschieden. Bei Störungen der Leber oder der Niere ist der Abbau und die Elimination des DPH nicht mehr gewährleistet und es kommt zu einer Kumulation und damit zur Intoxikation.

Roseman (160) und Sparberg (180) haben darauf hingewiesen, daß Patienten mit Lebererkrankungen schon mit therapeutischen Dosen von 4 mg/kg oder weniger Intoxikationserscheinungen bekommen können. Ausführlich ging dann Kutt (92, 93) 1964 auf dieses Problem ein; es wurden 15 Patienten mit einer Leberaffektion untersucht, vorwiegend mit einer portalen Zirrhose. 4 von diesen Patienten - 3 mit einer Zirrhose und einer mit einer infektiösen Hepatitis - zeigten eine verminderte Metabolisierung, gekennzeichnet durch eine Erhöhung des nichtmetabolisierten Medikamentes im Serum und der verminderten Ausscheidung des HPPH im Urin. Die übrigen Patienten zeigten einen normalen DPH-Stoffwechsel. Eine DPH-Intoxikation bei einem Patienten mit einer Mononucleose und anikterisch verlaufenden Hepatitis beschreibt Frantzen (46).
Bei Nierenerkrankungen, die mit Änderungen der Eiweißzusammensetzung und des Plasmavolumens einhergehen können, kann es zu einer Verschiebung des Verhältnisses von gebundenen zu ungebundenen DPH kommen, und zwar zugunsten des freien, biologisch aktiven DPH (133, 146, 151).

Prognose

Die Symptome der akuten DPH-Intoxikation sind dosisabhängig und verschwinden im allgemeinen, wenn die Serumkonzentration nach Absetzen des DPH-Präparates sinkt. Roseman (16) hat unter seinen Patienten niemanden, bei dem die klinischen Intoxikations-Erscheinungen nicht reversibel gewesen wären. Gleiches wird von anderen Autoren angegeben (2, 11, 39, 92,1o9, 139). Allerdings sind in der Literatur auch Einzelbeschreibungen bekannt, bei denen das klinische Bild der Intoxikation noch lange nach Absetzen des DPH anhielt. Livingston (105, 106), war der erste Autor, der von einer persistierenden Ataxie berichtet. 3 seiner Patienten waren nach 6 Monate nach Absetzen des DPH ataktisch. Weitere, danach erschienene Arbeiten (63, 72, 159, 2oo) beschrieben ähnliche Beobachtungen. Kokenge (86) beschreibt einen Patienten, der mit sehr hohen

Dosen (1g/Tag) behandelt wurde und bei dem noch 20 Monate ohne DPH eine Ataxie und ein Nystagmus nachgewiesen wurden. Ebenso geben Utterback (196, 197) und Reynolds(154) an, daß die cerebellären Symptome keineswegs immer vorübergehender Natur seien. Auch Dreyer (43) und Höglmeier (71) berichten von irreversiblen Kleinhirnschäden.

Diese in der Literatur beschriebenen Einzelfälle sind Ausnahmen. Sie traten jeweils nach länger dauernder und überhöhter Gabe von DPH auf. Nach einer akuten DPH-Intoxikation ist im allgemeinen dem gegenüber mit einer vollständigen Rückbildung der Nebenwirkungen zu rechnen.

VI PROBLEMSTELLUNG

Seit Einführung der Serumkonzentrations-Bestimmung sind zahlreiche Arbeiten erschienen, die sich vorwiegend mit pharmakokinetischen Studien und mit der Frage der Dosierung aufgrund der Studien von Dosis-Serumkonzentrationsrelationen befassen. Über klinische Befunde bei Kindern ist bisher seltener berichtet worden (9, 10, 39, 52, 80, 137, 132, 186, 187, 207). Systematische Untersuchungen zur DPH-Intoxikation im Kindesalter mit gleichzeitigen Serumspiegelbestimmungen existieren bisher unseres Wissens in der Literatur nicht. Die im folgenden dargestellten eigenen Untersuchungen sollen der Beantwortung folgender Fragen dienen:

1. Welche klinischen Symptome finden sich bei der DPH-Intoxikation im Kindesalter ?

2. Welche Beziehung besteht zwischen Häufigkeit, Art und Intensität von klinisch faßbaren Zeichen einer DPH-Intoxikation und der DPH-Serumkonzentration ?

3. Welche Ursachen finden sich bei DPH-Intoxikationen im Kindesalter ?

VII EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Methode der Serumspiegelbestimmung

Die Serumkonzentrations-Bestimmungen wurden im Labor der Universitäts-Kinderklinik Tübingen durchgeführt nach einer Methode, wie sie von Brügmann (15, 16) angegeben wurde. Dabei handelt es sich um eine gaschromatografische Analyse, die nach dem Verfahren von Brochmann-Hanssen (13) und Kupferberg (90) modifiziert wurde. Durch Verwendung eines stickstoffspezifischen Flammenionisationsdetektors konnte die Spezifität und Empfindlichkeit der Methode erhöht werden. Entscheidender Vorteil dieses Verfahrens ist, daß nur 0,02 ml Serum zur Bestimmung notwendig sind.

2. Patientengut

Ausgehend von den Angaben der Literatur bezüglich der Relation zwischen Serumkonzentrationshöhe und klinischen Intoxikationszeichen wurden zunächst 2 Gruppen von Kindern mit Serumkonzentrationen von mehr als 15 mg/l DPH im Serum (Gruppe A) und von 5 - 15 mg/l DPH im Serum (Gruppe B) ein- oder mehrmals während eines durchschnittlichen Behandlungszeitraums von 1 - 3,5 Jahren zwischen 1971 - 74 und nach Eintreten des steady state miteinander verglichen. Die Blutentnahmen erfolgten jeweils 2 - 4 Stunden nach Tabletteneinnahme. Die Mehrzahl der Patienten wurde ambulant im Rahmen der Anfallssprechstunde betreut. Als Medikamente wurden DPH (Zentropil^{R}) und DPH als Calciumsalz (Phenhydan^{R}) verwandt.
Die Patientengruppen wurden in Gewichtsklassen unterteilt. Beide Gruppen unterschieden sich nach durchschnittlichem Alter, Gewicht und Körperoberfläche nicht wesentlich voneinander, wie aus Tabelle IX hervorgeht.

Tabelle IX

Durchschnittliches Alter, Körpergewicht und Körperoberfläche der untersuchten Kinder

Gruppe A (DPH > 15 mg/l)	Anzahl n	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Oberfläche (qm)
10 - 20 kg	17	$\bar{x}$ 4,6	$\bar{x}$ 16,4	$\bar{x}$ 0,69
			S 2,3	S 0,09
20 - 30 kg	24	$\bar{x}$ 7,1	$\bar{x}$ 22,8	$\bar{x}$ 0,88
			S 2,7	S 0,08
über 30 kg	16	$\bar{x}$ 12,0	$\bar{x}$ 40,7	$\bar{x}$ 1,30
			S 8,6	S 0,17
Gruppe B (DPH 5 - 15 mg/l)				
10 - 20 kg	16	$\bar{x}$ 4,3	$\bar{x}$ 16,7	$\bar{x}$ 0,70
			S 1,9	S 0,07
20 - 30 kg	26	$\bar{x}$ 7,3	$\bar{x}$ 24,2	$\bar{x}$ 0,94
			S 2,8	S 0,09
über 30 kg	25	$\bar{x}$ 12,7	$\bar{x}$ 36,6	$\bar{x}$ 1,21
			S 6,7	S 0,15

Etwa 3/4 aller Kinder in beiden Gruppen erhielten eine Monotherapie, die übrigen eine Kombinationstherapie.

Tabelle X

Prozentualer Anteil der Patienten, die eine Mono- bzw. eine Kombinationstherapie erhielten

	Gruppe A		Gruppe B	
	Mono-therapie	Kombinations-therapie	Mono-therapie	Kombinatic therapie
10 - 20 kg	76,5 %	23,5 %	79,3 %	20,7 %
20 - 30 kg	83,3 %	16,7 %	85,0 %	15,0 %
über 30 kg	68,8 %	31,2 %	76,7 %	23,3 %
	76,2 %	23,8 %	80,3 %	19,7 %

II UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Vergleich zweier Patientengruppen mit unterschiedlichen DPH-Serumkonzentrationsbereichen

Klinische Symptome einer DPH-Intoxikation zeigten sich nur bei einem Teil der Kinder aus der Gruppe A mit Serumkonzentrationen oberhalb 15 mg/l, während wir innerhalb der Gruppe B keine Intoxikationszeichen sahen. Der niedrigste Wert, bei dem Vergiftungserscheinungen beobachtet wurden, betrug 16,4 mg/l.

Die durchschnittliche DPH-Dosis lag in der Gruppe A in allen Gewichtsklassen höher als in der Gruppe B, am deutlichsten war der Unterschied in der Gewichtsklasse 2 (20 - 30 kg). In der Gruppe B haben einzelne Kinder ähnlich hohe Dosen wie in Gruppe A.

Tabelle XI

DPH - Dosen in mg/kg

Gewichts-klasse	Anzahl n	Durchschnittliche Dosen $\bar{x}$	S	Extrem-bereich
Gruppe A				
1	17	10,2	2,6	5,7 - 14,7
2	24	9,0	1,3	7,1 - 11,9
3	16	6,9	1,5	4,6 9,8
Gruppe B				
1	16	9,4	2,6	6,0 - 16,6
2	26	6,9	2,0	3,5 - 10,8
3	25	5,9	1,6	3,0 - 9,2

Das gleiche zeigt sich auch bei der Dosisberechnung nach qm Körperoberfläche. Hier werden die Unterschiede zwischen beiden Gruppen eher noch deutlicher. In Gruppe A liegen die durchschnittlichen Dosen oberhalb von 208 mg/qm in allen 3 Gewichtsklassen, in Gruppe B liegt nur der Durchschnittswert in der niedrigsten Gewichtsklasse oberhalb von 200 mg/qm mit der in dieser Gruppe gleichzeitig größten Schwankung innerhalb der Extrembereiche.

Tabelle XII

DPH - Dosis in mg/qm

Gewichts-klasse	Anzahl n	Durchschnittliche Dosen $\bar{x}$	S	Extrembereich
Gruppe A				
1	17	246,3	53,1	187,5 - 362,3
2	24	234,0	32,4	180,7 - 290,7
3	16	207,7	34,6	158,7 - 270,3
Gruppe B				
1	16	216,0	67,2	133,2 - 390,5
2	26	174,8	55,8	56,1 - 281,6
3	25	173,6	45,6	83,7 - 271,5

Dieser Dosisunterschied läßt sich auch statistisch sichern. Folgende Signifikanzen zwischen den Dosen der Gruppen A und B sind nach dem Mann-Whitney-Test berechnet. Vorausgesetzt wurde, daß es sich um zufällige Stichproben handelt.

Gewichtsklasse 1 $p > 0,1$

Gewichtsklasse 2 $p < 0,0001$

Gewichtsklasse 3 $p < 0,05$

Bei der Berechnung der Signifikanz mit Dosen in mg/qm ergeben sich keine wesentlichen Änderungen.

Der Vergleich zeigt, daß die Kinder der Gruppe mit höherem Serumspiegel durchschnittlich auch höhere DPH-Dosen erhielten.

Vergleicht man die durchschnittlichen Serumkonzentrationen innerhalb der beiden Gruppen miteinander, so lagen diese in der Gruppe A etwa 3mal so hoch wie in der Gruppe B. Damit lagen die Serumspiegel weitaus höher als nach den Dosierungsunterschieden zu erwarten wäre (Tabelle XIII).

Tabelle XIII

DPH - Konzentration im Serum (mg/l)

Gewichts-klasse	Anzahl n	Durchschnittliche Serum-konzentrationen $\bar{x}$	S	Extrembereich R
Gruppe A				
1	17	28,0	9,9	15,1 - 47,7
2	24	29,4	14,9	15,0 - 78,0
3	16	23,2	10,9	15,5 - 46,3
Gruppe B				
1	16	9,6	3,5	5,2 - 14,2
2	26	8,5	3,1	5,0 - 13,8
3	25	8,9	2,2	5,5 - 13,0

. Untersuchungsergebnisse bei Kindern mit Diphenylhydantoin-Serumkonzentrationen größer als 15 mg/l (Gruppe A)

a) Behandlungsdauer

Die mittlere Zeit, seit der die Kinder der Gruppe A mit DPH behandelt wurden, lag zwischen 1 bis 3 1/2 Jahren. Die Kinder der niedrigsten Gewichtsklasse (mittleres Alter 4,6 Jahre) hatten auch die durchschnittlich kürzeste Behandlungsdauer.

Bei der Berechnung der Behandlungszeiträume wurden die Neueinstellungen nicht eingerechnet. Als Neueinstellung wurden Kinder mit einer Behandlungsdauer bis höchstens 4 Wochen definiert. Aus der Gewichtsklasse 1 mußte ein Kind mit einer accidentellen Intoxikation unberücksichtigt bleiben, aus der Gewichtsklasse 2 eines, das seit nicht bekannter Zeit mit DPH behandelt wurde.

Tabelle XIV

Behandlungsdauer der Gruppe A

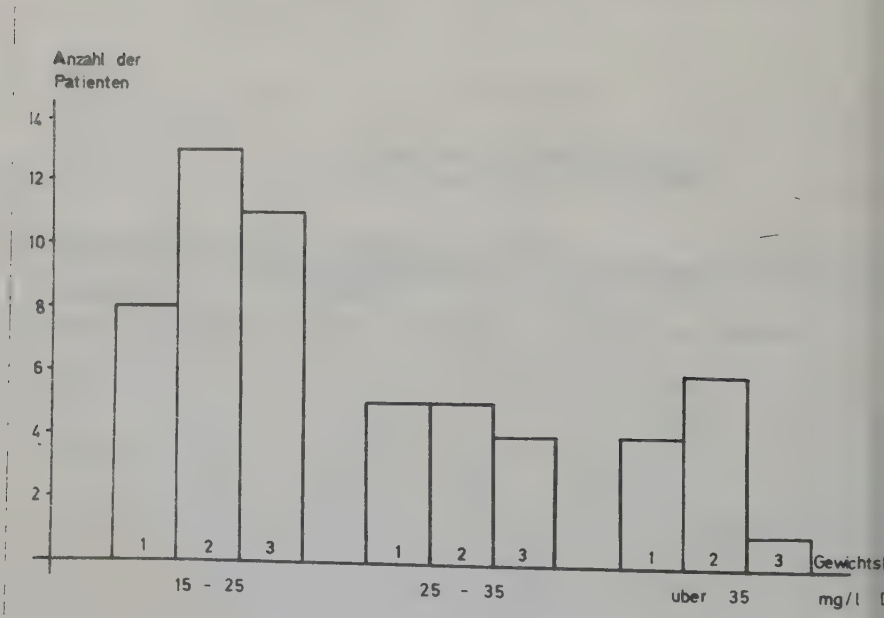
Gewichtsklasse	Anzahl n	Durchschnittliche Behandlungsdauer (Monate)	Extrembereich (Monate)
10 - 20 kg	12	13,5	2,2 - 26
20 - 30 kg	12	20,4	1,5 - 84
über 30 kg	11	43,9	1,0 - 168

b) Häufigkeitsverteilung verschiedener DPH-Serumkonzentrationen innerhalb der Gruppe A

Innerhalb der Gruppe von 57 Kindern hatten 32 Kinde
gering erhöhte Serumkonzentrationen (15 - 25 mg/l),
bei 14 Kindern lagen die Serumkonzentrationen zwisch
25 - 35 mg/l und bei 11 Kindern fanden sich Serumkon
zentrationen über 35 bis maximal 78 mg/l.

Abbildung 2

Verteilung der Serumkonzentrationen innerhalb der Gr



c) Häufigkeiten klinischer Intoxikationszeichen in Relation zur Diphenylhydantoin-Serumkonzentration

Betrachtet man die Häufigkeit klinischer Intoxikationen bezogen auf die Serumkonzentrationshöhe (Abb. 3 - 5), so zeigt sich, daß die meisten Kinder mit klinischen Intoxikationszeichen sich in der oberen Hälfte der Punkteschar befinden, d. h., im oberen Serumkonzentrations-Bereich. Dies kommt deutlich in der Gewichtsklasse 1 zum Ausdruck. In der Gewichtsklasse 2 und 3 finden sich jedoch auch 2 bzw. 1 Kind mit Vergiftungserscheinungen in dem unteren Serumkonzentrationsbereich. Umgekehrt wurden auch Kinder ohne Intoxikationssymptome im oberen Serumkonzentrationsbereich beobachtet (Abbildung 3 - 5).

Von 57 Kindern mit Serumkonzentrationen über 15 mg/l hatten 39 keine klinisch faßbaren Intoxikationssymptome. Die Mehrzahl der Kinder hatten Blutspiegel zwischen 15 - 25 mg/l. Hervorzuheben ist ein Patient, der mit 47,7 mg/l symptomfrei war. Die Kinder mit Intoxikationssymptomen verteilten sich nahezu gleich über die verschiedenen Konzentrationsbereiche, der höchste Blutspiegel, der gemessen wurde, betrug 78 mg/l (Abbildung 6).

Mit zunehmender Höhe des Serumspiegels nimmt der prozentuale Anteil an Kindern mit Vergiftungserscheinungen zu. Bei einer Konzentration von 15 - 25 mg/l hatten 5 von 32 Kindern entsprechend 15 % Vergiftungserscheinungen, bei einem Spiegel von über 35 mg/l bereits 81 % (Abbildung 7).

Abbildung 5

Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Dosis bei Kindern mit DPH-Konzentrationen über 15 mg/l

Gewichtsklasse 1 (10 - 20 kg)

(Ein Kind konnte nicht berücksichtigt werden, da die eingenommene Dosis unbekannt ist.)

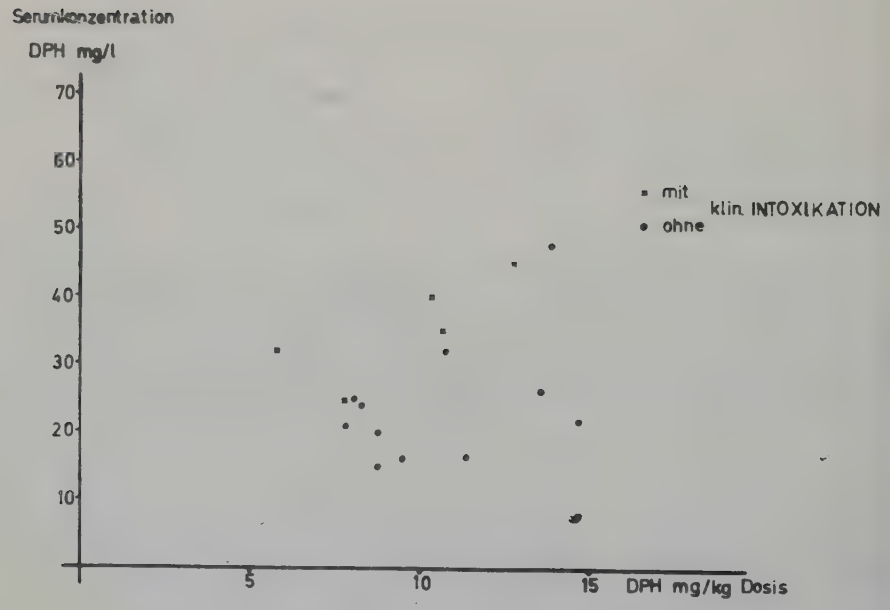


Abbildung 4

Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Dosis bei Kindern mit DPH-Konzentrationen über 15 mg/l

Gewichtsklasse 2 (20 - 30 kg)

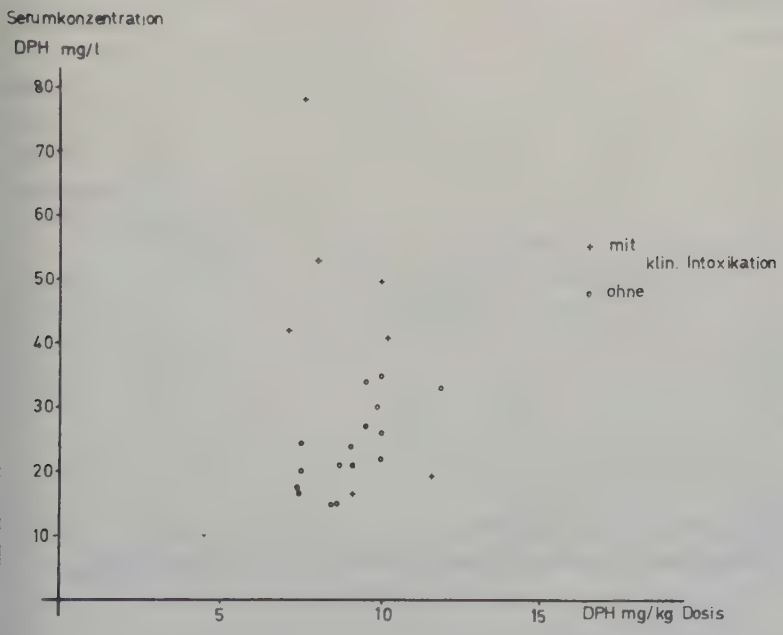


Abbildung 5

Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Dosis bei Kindern mit DPH-Konzentrationen über 15 mg/l

Gewichtsklasse 3 (über 30 kg)

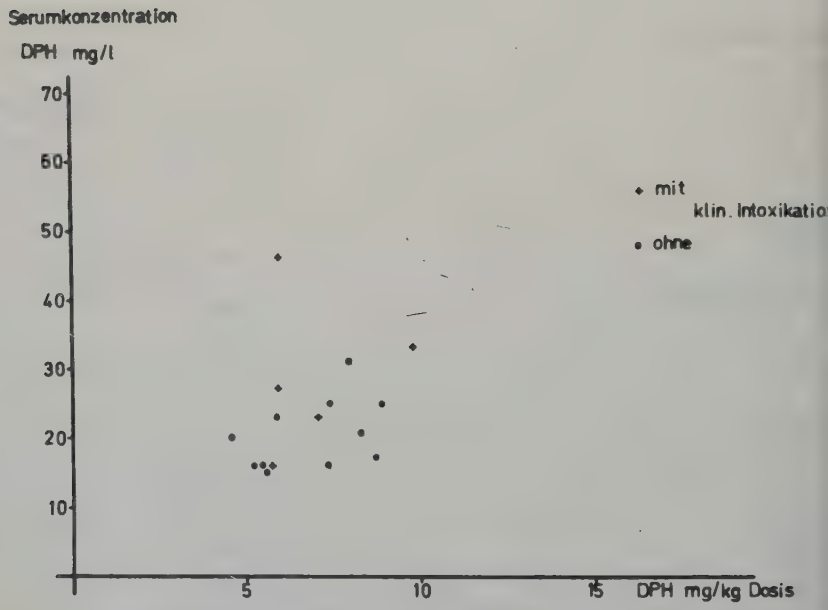


Abbildung 5

Beziehung zwischen Auftreten von Intoxikations-symptomen und Serumkonzentration

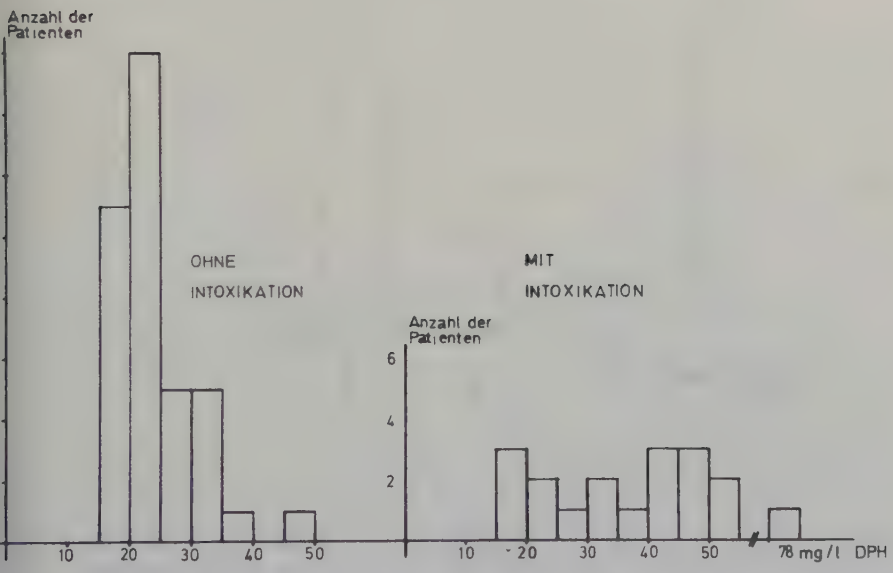
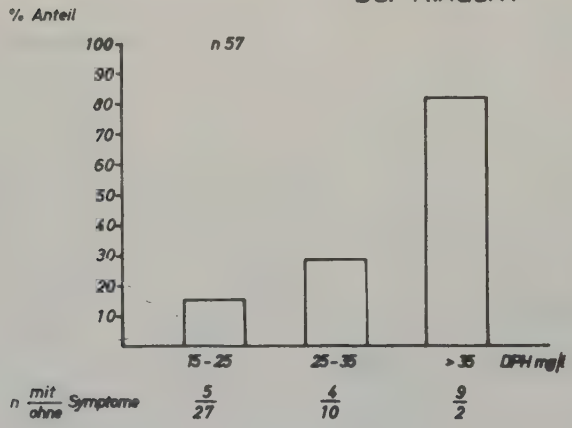


Abbildung 7

Häufigkeit zentral-nervöser Intoxikationserscheinungen in Abhängigkeit von der DPH-Konz. im Serum bei Kindern



d) Klinische Daten der Patienten mit DPH-Intoxikation

Knapp 1/3 der Kinder mit Serumkonzentrationen über 15 mg/l (Gruppe A) hatten klinische Intoxikationszeichen.

Tabelle XV

Prozentualer Anteil der Kinder mit Intoxikationssymptomen

Gewichtsklasse	Anzahl n	Anzahl der Kinder mit Intoxikations-Symptomen
10 - 20 kg	17	6 = 35 %
20 - 30 kg	24	7 = 29 %
über 30 kg	16	5 = 31 %
Von 57 Kindern		18 = 32 %

Als Intoxikationszeichen wurden gewertet: Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Diplopie, vermehrte Anfälle und Halluzinationen. Nahezu in allen Fällen trat eine Ataxie auf. Bei je einem Drittel der Kinder traten isoliert oder meist in Kombination ein Nystagmus, eine Dysarthrie und eine Diplopie auf. Zweimal - bei Serumkonzentrationen von 35 bzw. 53 mg/l - wurden vermehrt auftretende Krampfanfälle beobachtet. In einem Fall bestand bei einer Serumkonzentration von 46 mg/l ein exogenes Psychosyndrom mit Halluzinationen (Abbildung 8).

Abbildung 8

Akute DPH- Intoxikationen im Kindesalter
Art und Häufigkeit beobachteter Symptome

Gruppen		Ataxie	Dysarthrie	Nystagmus	Diplopie	vermehrte Anfälle	Halluzination
10 - 20 kg	n = 6	6	2	2	1	1	1
20 - 30 kg	n = 7	6	3	3	3	1	-
> 30 kg	n = 5	4	2	1	1	-	-
Gesamt	n = 18	16	7	6	5	2	1

Die Serumkonzentrationen der 6 Kinder der Gewichtsklasse 10 - 20 kg lagen zwischen 25 - 46 mg/kg und wurden mit Dosen von 5,7 - 12,8 mg/kg bzw. 192 - 307 mg/qm erreicht. Einmal wurden vermehrte Krampfanfälle beobachtet, wobei das Kind G. M., das wegen grand mal-Anfällen eingestellt war, jetzt vorwiegend tonische Anfälle zeigte. In 2 Fällen konnte die Ursache der Intoxikation nicht geklärt werden (Tabelle XVI). In der Gewichtsklasse 20 - 30 kg wurden Intoxikationen in einem besonders weiten Bereich der Serumkonzentration gefunden. So wurden Vergiftungserscheinungen schon bei einer Konzentration von 16,6 mg/l beobachtet, der höchste Wert, der in der gesamten Gruppe A gemessen wurde, wurde mit 78 mg/l bestimmt. Der Grund der Serumspiegelerhöhung blieb dreimal unbekannt, wobei bei dem Kind H. B. die Dosis von 11,6 mg/kg zu hoch erscheint, diese aber bereits seit fast 8 Monaten verabfolgt wurde. Auch bei dem Kind S. S., bei dem vermehrte Anfälle als Zeichen der Intoxikation auftraten, wechselte der Anfallstypus von klonisch-tonischen zu tonischen Anfällen (Tabelle XVII). In der höchsten Gewichtsklasse wurden Dosen von 5,8 - 9,8 mg/kg bzw. 180 - 270 mg/qm gegeben und Serumkonzentrationen von 16,4 - 46,3 mg/l erreicht. Nur einmal blieb die Ursache der Intoxikation unbekannt (Tabelle XVIII).

Tabelle XVI

Kinder der Gewichtsklasse 1o - 2o kg mit Intoxikations-Zeichen.

Name	Alter Jahre	Sex	Gew. kg	Körper oberfl. m^2	Dosis mg	Dosis mg/kg	Dosis mg/m^2	Serum konz. mg/l	Therap. dauer Monate	Kombin. therap.	Intox.-zeichen	Ursachen
G.M.	3,6	m	14,o	o,6o	15o	1o,71	25o,o	35	o,37	--	Ataxie vermehrte Anfälle	Neueinstellung
J.F.	4,5	m	15,6	o,65	2oo	12,82	3o7,7	45,6	2o,o	--	Ataxie Nystagmus Dysarthrie	Dosiserhöhung
A.H.	4,o	m	15,o	o,63	---	-----	-----	46	---	--	Ataxie Nystagmus Halluzination	Accidentelle Intoxikation
M.P.	3,4	m	16,o	o,65	125	7,81	192,3	24,7	3,o	--	Ataxie Diplopie	unbekannt
U.B.	4,6	w	16,8	o,67	175	1o,42	261,2	4o	2o,5	Phenobarbital	Ataxie	Dosiserhöhung Absetzen des Phenobarbital
T.S.	4,5	m	17,6	o,7o	1oo	5,68	214,3	32	5,5	--	Ataxie	unbekannt

Kinder der Gewichtsklasse 2o - 3o kg mit Intoxikations-Zeichen.

Name	Alter Jahre	Sex	Gew. kg	Körper oberfl. m^2	Dosis mg	Dosis mg/kg	Dosis mg/m^2	Serum konz. mg/l	Therap. dauer Monate	Kombin. therap.	Intox.-zeichen	Ursachen
K.M.	5,9	m	22	o,9o	2oo	9,1o	222,2	16,6	o,3	--	Ataxie Dysarthrie	Neueinstellung
H.B.	7,3	m	21,5	o,86	25o	11,63	29o,7	19,o	8,o	--	Ataxie	unbekannt+
S.K.	9,1	w	2o	o,84	2oo	1o,oo	238,1	5o,o	8,o	--	Ataxie Nystagmus	Dosiserhöhung
S.S.	11,5	m	25	o,95	2oo	8,o	21o,5	53,o	24	--	Ataxie Nystagmus Diplopie Dysarthrie vermehrte Anfälle	Harnwegs-infekt Sulfafuran-toin
G.M.	7,3	m	22	o,9o	175	7,6	194,o	78,0	14	--	Ataxie Nystagmus Diplopie Dysarthrie	unbekannt
G.R.	1o,1	w	28	1,o9	2oo	7,14	183,5	41,9	21	--	Ataxie	unbekannt
U.M.	7,7	w	24,5	o,9o	25o	1o,2	277,8	41,3	1,7	--	Diplopie	Neueinstellung

+Die zu hohe Dosis von 290 mg/m2 wurde seit 8 Monaten gegeben.

Tabelle XVIII

Kinder der Gewichtsklasse über 3o kg mit Intoxikations-Zeichen.

Name	Alter	Sex	Gew.	Körper oberfl.	Dosis			Serum konz.	Therap. dauer	Kombin. therap.	Intox.-zeichen	Ursachen
	Jahre		kg	m^2	mg	mg/kg	mg/m^2	mg/l	Monate			
S.H.	15	w	5o	1,44	3oo	6,o	2o8,3	46,3	168	---	Ataxie Diplopie	Dosiserhöhung
K.B.	12,1	m	3o,5	1,11	3oo	9,8	27o,3	33,3	o,83	---	Ataxie Dysarthrie	Neueinstellung
U.S.	12,1	m	42	1,38	25o	6,o	181,2	27,o	3,5	Tegre-tal	Nystagmus	Erhöhung des Tegretal
M.K.	11,8	m	35	1,12	25o	7,1	223,2	23,o	6,o	Tegre-tal	Ataxie	unbekannt+
U.V.	12,1	m	43	1,36	25o	5,8	183,3	16,4	o,57	Ergenyl	Ataxie Dysarthrie	Neueinstellung++

\- Die zu hohe Dosis von 223 mg/m^2 wurde seit 6 Monaten gegeben.

++ Zum Ergenyl^R wurde DPH gegeben. Interaktion möglich.

e) Analyse der Ursachsen der DPH-Intoxikation

In dem untersuchten Krankengut waren die häufigsten Ursachsen die Ersteinstellung und Dosiserhöhung in zusammen 65 % der Fälle. An 3. Stelle folgt mit 10 % der gefundenen Ursachen eine Interaktion mit einem anderen Medikament. Bei 3 Kindern wurde im Rahmen eines interkurrenten Infektes ein erhöhter Serumspiegel gefunden, wobei bei einem Intoxikationssymptome beobachtet wurden. Eine accidentelle Ingestion fand sich im untersuchten Zeitraum in 1 Fall. In 17 % der Kinder ließ sich keine Ursache für die erhöhte Serumkonzentration eruieren (Tabelle XIX).

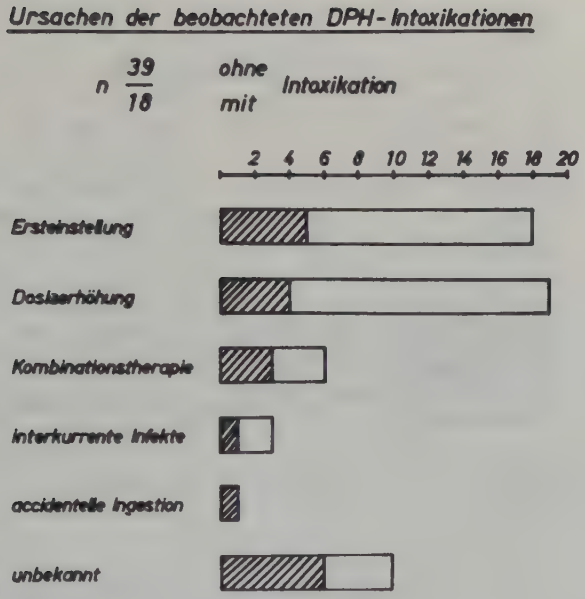
Betrachtet man ausgehend von den Ursachen, die zu einer erhöhten Serumkonzentration führten, den jeweiligen Anteil von Kindern, die Intoxikationssymptome hatten, in der Kategorie Ersteinstellung und Dosiserhöhung, so liegt dieser relativ niedriger als der bei den unter Kombinationstherapie stehenden Kindern. Der relativ höchste Anteil von Kindern mit Intoxikationserscheinungen fand sich in der Gruppe, bei der sich keine Ursachen eruieren ließen (Abbildung 9). Bei drei dieser Kinder lag die Dosis mit 210 mg/qm relativ hoch. Von allen Kindern mit Intoxikationssymptomen (n = 18) liegt bei 12 die Dosis ebenfalls über 210 mg/qm. Daraus ist zu folgern, daß ab 210 mg/qm bei Neueinstellung, Dosiserhöhung und Kombinationstherapie mit Intoxikationssymptomen zu rechnen ist.

Tabelle XIX

Ursachen der erhöhten Serumkonzentration

Ursachen	Anzahl der Kinder
Ersteinstellung	18 = 31,6 %
Dosiserhöhung	19 = 33,3 %
Kombinationstherapie	6 = 10,5 %
Interkurrente Infekte	3 = 5,3 %
Accidentelle Ingestion	1 = 1,8 %
Unbekannt	10 = 17,5 %

Abbildung 9


Ursachen der beobachteten DPH-Intoxikationen
n 39/18 ohne/mit Intoxikation
2 4 6 8 10 12 14 16 18 20
Ersteinstellung
Dosiserhöhung
Kombinationstherapie
interkurrente Infekte
accidentelle Ingestion
unbekannt

f) Exemplarische Verlaufsbeobachtungen bei einzelnen Patienten mit DPH-Intoxikation

Im folgenden werden Klinik und gleichzeitiger Verlauf DPH-Serumkonzentration bei 4 Kindern, die mit einer DP Intoxikation stationär beobachtet wurden, beschrieben.

A. DPH-Intoxikation bei antikonvulsiver Ersteinstellun

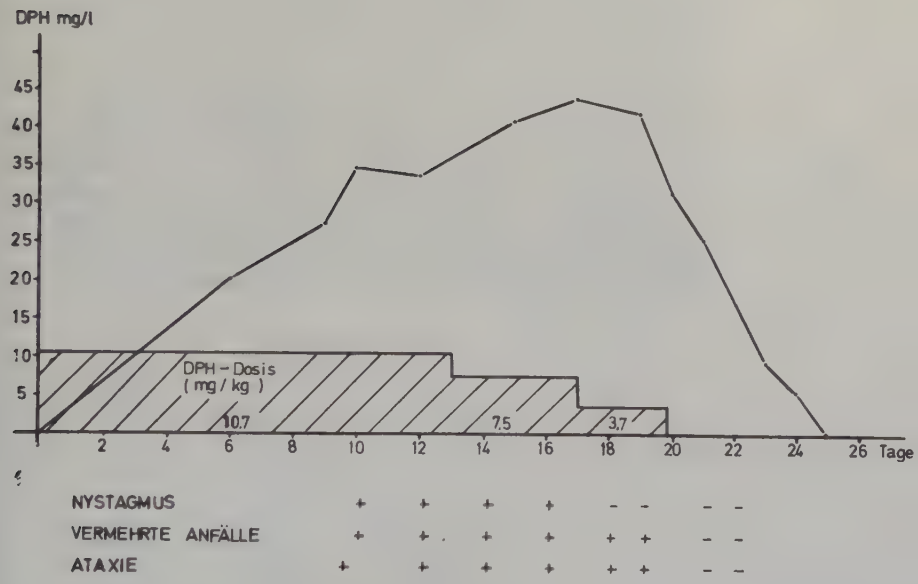
G. M., männlich, 3 6/12 Jahre.

Die perinatale Anamnese ist unauffällig. In der frü Säuglingszeit fiel eine Antriebsarmut und Muskel- hypotonie auf. Mit zunehmendem Alter wurde eine men und statomotorische Entwicklungsverzögerung erkennb deren Ursache trotz intensiver Diagnostik nicht ge- klärt werden konnte. Im Alter von 3 5/12 Jahren tra erstmals ein Grandmal-Anfall auf, im EEG zeigte sic eine Dysrhythmie sowie vereinzelte Steilabläufe. Ur stationärer Kontrolle erfolgte eine antikonvulsive stellung mit DPH in einer Dosis von 10,7 mg/kg. Am 10. Tag nach Behandlungsbeginn wurde das Kind zuneh ataktisch, es traten ein Nystagmus auf sowie tonis Anfälle mit Opisthotonus. Die Intensität der Sympto nahm weiter zu, die gleichzeitig gemessenen Serumko zentrationen stiegen an, der Junge wurde unruhiger mißgestimmter, sein Wesen war deutlich verändert du Teilnahmslosigkeit und Schläfrigkeit. Nach Absetzen des DPH sank der Blutspiegel innerhalb von 8 Tagen einem Maximum von 43 mg/l auf Null, die Vergiftungs erscheinungen gingen allmählich innerhalb von 6 Ta bei Reduktion der Dosis zurück und waren nach Abset des DPH bei einem Spiegel von 26,6 mg/l nicht mehr nachweisbar.

Abbildung 10

DPH-Intoxikation bei antikonvulsiver Ersteinstellung

Diagnose: geistige und motorische Entwicklungsstörung
Ätiologie unklar, vorwiegend tonische Grandmal-Anfälle
ab 3 1/2 Jahren.



B. DPH-Intoxikation durch Ingestion

Zwillinge M. und O. D., männlich, 3 Jahre

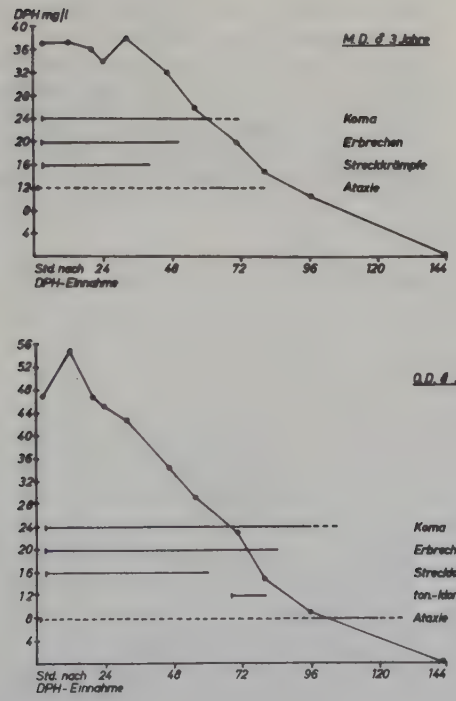
Beide Kinder entstammen einer Drillingsgeburt. Pränatal bestanden keine Auffälligkeiten. Die Geburt erfolgte in der 35. Schwangerschaftswoche und verlief komplikationslos. Beide Kinder waren mit einem Geburtsgewicht von 1890 g bzw. 1470 g hypotroph. Die statomotorische und geistige Entwicklung verlief verzögert. Im 2. Lebensjahr traten bei beiden Brüdern generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle auf, die auswärts mit einer niedrigen DPH-Dosis (3,2 mg/kg) eingestellt wurden. Im Alter von 3 Jahren hatten sie eine unbekannte Menge Hydantoin accidentell eingenommen. 2 Stunden später waren beide aktatisch, nach 3 Stunden wurden sie komatös in die Klinik eingewiesen und zeigten Streckkrämpfe, die bei einem Kind 48 Stunden anhielten. Die maximalen DPH-Serumkonzentrationen wurden 12 Stunden nach Vergiftung mit 54,8 mg/l bzw. 37 mg/l gemessen. Bei beiden Kindern verlief der Abfall der Blutspiegel annähernd parallel. Nach 72 Stunden war die Serumkonzentration um etwa die Hälfte abgefallen. Das Kind O. D. mit dem anfangs höheren Serumspiegel bot bis zum 5. Tag bei einer Serumkonzentration von 9,1 mg/l eine Ataxie, während der Bruder M. bereits nach 3 Tagen bei einer Serumkonzentration von 15 mg/l symptomfrei war. Nach insgesamt 6 Tagen war kein DPH im Serum mehr nachweisbar, die Intoxikations-Symptome hatten sich völlig zurückgebildet.

Abbildung 11

DPH-Intoxikation durch accidentelle Ingestion

Diagnose: hypotrophe Zwillings-Frühgeborene mit Grandmal-Epilepsie.

Serumkonzentrationsverlauf und klinische Symptome bei accidenteller Intoxikation mit DPH



C. DPH-Intoxikation bei Dosiserhöhung und Zusatzther

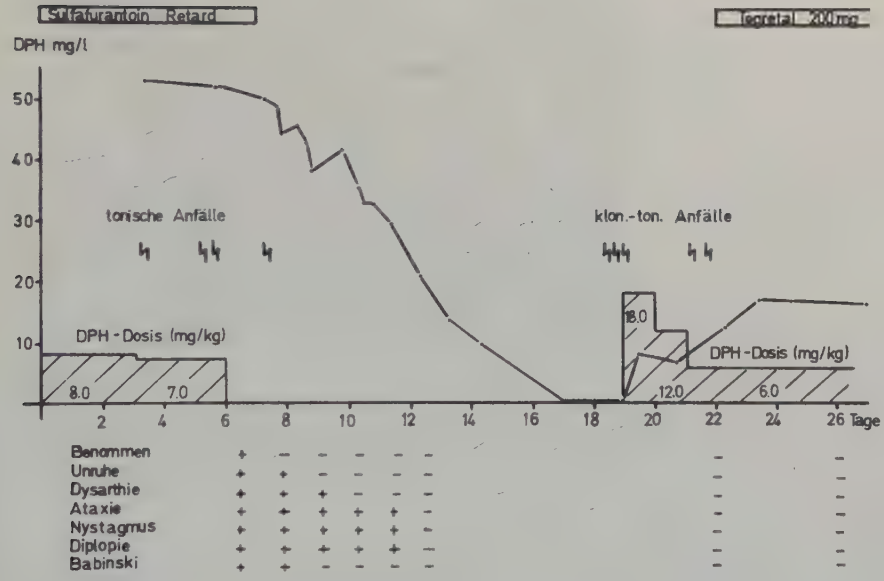
S. Sch., männlich, 11 5/12 Jahre

Der untergewichtige Junge wurde wegen Grandmal-Anfällen, die seit 24 Monaten aufgetreten waren, auswärts mit einer Dosis von 4 mg/kg DPH eingestellt. Nachdem innerhalb von 4 Wochen 4 Krampfanfälle auftraten, wurde die Dosis um 100 % auf 8 mg/kg erhöht. Wegen eines vermuteten Harnwegsinfektes wurde gleichzeitig Sulfafurantoin retard gegeben. Er bot 2 Tage später das Vollbild einer DPH-Intoxikation mit Bewußtseinsstörungen, allgemeiner Unruhe, tonischen Anfällen und cerebellären Funktionsstörungen. Der am Aufnahmetag entnommene Serumspiegel betrug 56 mg/l und bestätigte den Verdacht einer DPH-Intoxikation. Die anfangs nur reduzierte Dosis wurde nach weiteren 2 Tagen abgesetzt, da die Symptome nicht abklangen. Daraufhin sistierten die Anfälle und die Symptomatik bildete sich bei gleichzeitigem Abfall des Serumspiegels allmählich vollständig zurück. Nach weiteren 2 Tagen traten erneut - jetzt jedoch klonisch-tonische Anfälle auf. Deshalb wurde eine orale Schnellsättigung unter Serumspiegelkontrolle bis zu einer Konzentration von 18 mg/kg vorgenommen und, da die Anfälle nicht sistierten, die Medikation durch Tegretal ergänzt. Unter dieser Kombinationsbehandlung wurde ein steady-state um 20 mg/l erreicht, der Junge blieb anfallsfrei, ohne daß klinische Intoxikations-Symptome nachweisbar wurden.

Abbildung 12

DPH-Intoxikation bei Dosiserhöhung und Zusatztherapie

Diagnose: Grandmal-Epilepsie unklarer Genese.



D. DPH-Intoxikation bei Dosissteigerung

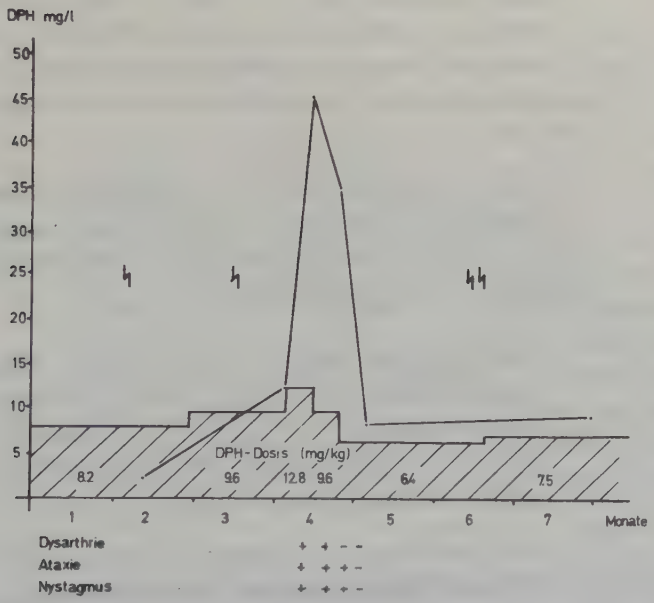
J. F., männlich, 4 5/12 Jahre

Unauffällige Schwangerschaft und Geburt. Im Alter von 3 Jahren trat erstmals ein psychomotorischer Anfall auf. Da sich im EEG ein Herd mit hypersynchronen Potentialen links temporal fand, wurde zum Ausschluß eines Tumors eine cerebrale Diagnostik durchgeführt, die jedoch keinerlei Hinweis auf einen cerebralen Prozeß ergab. Neurologisch fand sich nach dem Anfall eine passagere Hemiparese rechts, nach 2 Tagen war der Junge unauffällig. In den folgenden 19 Monaten wurden noch 3 weitere Anfälle beobachtet. Deshalb wurde die DPH-Dosis allmählich von 8,2 auf 9,6 und schließlich 12,8 mg/kg erhöht. 7 Tage nach Steigerung auf die maximale Menge traten eine Dysarthrie, eine Ataxie sowie ein horizontaler Nystagmus auf. Als der Junge 3 Tage später in der Klinik vorgestellt wurde, betrug die Serumkonzentration 45,6 mg/l. Daraufhin wurde die Dosis um 1/4 reduziert, 7 Tage später war das Kind neurologisch unauffällig, die Serumkonzentration lag noch bei 35,2 mg/l. Nach weiterer Reduktion auf 6,4 mg/kg fiel sie auf 8 mg/l ab. Wegen wieder auftretender Anfälle wurde die Dosis geringfügig auf 7,5 mg/kg gesteigert. Mit dieser Dosis blieb der Junge knapp 1 Jahr anfallsfrei.

Abbildung 13

DPH-Intoxikation bei Dosissteigerung

Diagnose: psychomotorische Anfälle



3. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Es wurden 2 Gruppen von insgesamt 124 Kindern, die im Zeitraum von 1971 - 74 in überwiegend ambulanter Behandlung der Anfallssprechstunde der Universitäts-Kinderklinik Tübingen standen, miteinander verglichen.

Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich ihres DPH-Serumkonzentrationsniveaus bei durchschnittlicher Therapiedauer von 1 - 3 1/2 Jahren. Gruppe A (57 Kinder) hatte Serumkonzentrationen von mehr als 15 mg/l, Gruppe B (67 Kinder) Serumkonzentrationen von 5 - 15 mg/l. Die Gruppen zeigten - in drei verschiedene Gewichtsklassen unterteilt - keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Körpergewicht und Körperoberfläche.

3/4 der Kinder standen unter DPH-Monotherapie, die übrigen unter einer Kombinationstherapie. Keines der Kinder aus Gruppe B hatte klinische Symptome einer DPH-Intoxikation.

1. Der Vergleich der in beiden Gruppen angewandten DPH-Dosen ergab, daß in der niederen Gewichtsklasse durchschnittlich höhere Dosen als in der nächst höheren Gewichtsklasse gegeben wurden (Tab. XI, XII).

   Die DPH-Dosen der Gruppe B sind in jeder Gewichtsklasse niedriger als in Gruppe A. Im Einzelfall kann jedoch die Dosis, die zu einer Serumkonzentration im optimalen therapeutischen Bereich führt, auch höher sein als die Durchschnittsdosis der gleichen Gewichtsklasse in Gruppe A. Die statistische Berechnung zeigt, daß die Unterschiede zwischen den Dosen der Gruppe A und B signifikan

sind, besonders deutlich für die Gewichtsklasse 2.

2. Die durchschnittlichen Serumkonzentrationen in Gruppe A betrugen das etwa Dreifache der in Gruppe B beobachteten. Dieser Unterschied übertraf den nach den Dosisunterschieden zu erwartenden Serumkonzentrationen erheblich (Tab. VIII) und steht im Einklang mit der von Richens beschriebenen Sättigungskinetik (157).

3. Im zweiten Teil der Untersuchungen wurden die eingangs genannten Fragen an Hand einer Analyse der Gruppe A untersucht.

   32 % der Kinder mit Serumkonzentrationen über 15 mg/l zeigten klinische Intoxikationssymptome. Diese Häufigkeit war in unserem Krankengut unabhängig vom Körpergewicht (Tab. XV). Die Häufigkeit der Intoxikationssymptome nahm mit steigender Serumkonzentration zu. Bei Serumspiegeln über 35 mg/l treten in 81 % Vergiftungserscheinungen auf (Abb.7). Im Einzelfall fanden sich jedoch auch schon bei niederen Konzentrationen Intoxikationssymptome, so bei einem Kind bei 16,4 mg/l DPH. Andererseits haben die Mehrzahl der Kinder mit Serumkonzentrationen zwischen 15 bis 25 mg/l DPH keine Intoxikationssymptome. Der höchste Blutspiegel, der bei einem Kind ohne Vergiftungserscheinungen gemessen wurde, betrug 47,7 mg/l.

4. Unter den untersuchten zentral-nervösen Intoxikationserscheinungen (Abb. 8) wurde die Ataxie am häufigsten beobachtet, nämlich in 89 %. In einem Drittel der Fälle traten jeweils Dysarthrie und/oder Nystagmus und/oder Diplopie auf. Gehäufte Krampfanfälle wurden bei 2 von 18 Kindern gefunden. Bei 33 % trat ein Symptom einer DPH-Intoxikation auf, in den übrigen Fällen 2 oder mehr. Das Vollbild

einer DPH-Intoxikation wurde bei einer Serumkonzentration ab 53 mg/l beobachtet.

5. Als Intoxikationsursachen fanden sich bei 65 % der Kinder eine individuell zu hohe Dosis bei Ersteinstellung oder bei Dosiserhöhung. Als weitere seltnere Ursachen fanden sich Interaktionen mit anderen Pharmaka (Tegretal, Phenobarbital, Sulfafurantoin), Infektionen und 1 x eine accidentelle Vergiftung. Bei 17,5 % blieben die Ursachen unklar, allerdings haben 3 Kinder sehr hohe Dosen.

4. Gegenüberstellung der eigenen Ergebnisse mit der Literatur

1. In der Literatur werden Vergiftungserscheinungen bei Serumkonzentrationen unterhalb 15 mg/l nur in vereinzelten Fällen beschrieben, wobei allerdings unberücksichtigt bleibt, mit welcher Bestimmungsmethode die Messung des DPH im Serum erfolgte. Bei Borofsky (8) wird ein Kind mit einer Ataxie und Koordinationsstörungen bei einer Serumkonzentration von 13,8 mg/l beschrieben. Von 10 Patienten mit Vergiftungserscheinungen, die Jensen (82) beschreibt, wurde in einem Fall diese bereits bei 13,2 mg/l beobachtet. Haerer (64) sah immerhin bei 10 % erwachsener Patienten mit Serumkonzentrationen unter 15 mg/l einen "milden" Nystagmus. Andererseits konnte Buchthal (19) bei 86 Patienten mit Blutspiegeln unter 14 mg/l keinen Fall einer DPH-Intoxikation nachweisen. Deshalb wurde als Unterscheidungsmerkmal zwischen der Grupp A und B eine Serumkonzentration von über bzw. unter 15 mg/l DPH gewählt. Auch bei der Festlegung des optimalen therapeutischen Bereiches für DPH wird in der Literatur seit Einführung der Gaschromatografie

meist von einer oberen Grenze von 15 mg/l ausgegangen (194, 195, 208), während zuvor - unter Anwendung der photometrischen Bestimmungsmethoden - der empfohlene therapeutische Spiegel bei den meisten Autoren (Tab. 1) bis zu 20 mg/l reichte. Unter Berücksichtigung der Literatur sowie der eigenen Untersuchungen erscheint uns die Gefahr einer Intoxikation bei Serumspiegeln unterhalb 15 mg/l relativ gering.

2. Die DPH-Dosen, die aufgewendet werden mußten, um Serumkonzentrationen in diesem Bereich zu erlangen, liegen für die Gewichtsklasse 1 durchschnittlich bei 9,4 mg/kg, für die Gewichtsklasse 2 bei 6,9 mg/kg und für die Gewichtsklasse 3 bei 5,9 mg/kg. Daß für Kinder höhere Dosen/kg gegeben werden müssen als für Erwachsene wurde mehrfach belegt (64, 140, 145, 188). Aber auch innerhalb des Kindesalters ist eine weitere Unterteilung in Gewichtsklassen sinnvoll (131, 132, 187). Unsere ermittelten Dosen entsprechen denen der Literatur (Tab. IV).

   Für die Gruppe A mit Serumkonzentrationen über 15 mg/l liegen die Durchschnittsdosen signifikant höher. Auffallend sind in beiden Gruppen die erheblichen Streuungsbereiche. (Tab. XI). Das bedeutet, daß für den Einzelfall nicht vorhersehbar ist, welche Dosis notwendig ist, um eine Serumkonzentration im angestrebten therapeutischen Bereich zu erreichen. Obwohl eine signifikante Korrelation zwischen Dosis und Spiegel bei Kindern besteht (119, 132, 208), so ist dennoch im Einzelfall die Schwankungsbreite bei Kindern größer als bei Erwachsenen (52, 132).

   Bei Berechnung der Dosis in mg/qm ergeben sich im wesentlichen keine neuen Gesichtspunkte. Innerhalb

der Gruppe B wurden durchschnittlich 186 mg/qm angewendet, um zu Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich zu gelangen. Auch hier gilt, daß in der niedri Gewichtsklasse eine höhere Dosis/qm gegeben werden mu als in der höheren Gewichtsklasse. Der Hinweis, die Dosierung des DPH nach der Körperoberfläche zu berechn findet sich mehrfach in der Literatur (51, 127, 187), keiner der Autoren kommt jedoch zu einer eindeutigen Feststellung.

Mit den mittleren DPH-Dosen von 9,4 mg/kg, 6,9 mg/kg und 5,9 mg/kg in den Gewichtsklassen 1 - 3 der Gruppe wurden mittlere Serumkonzentrationen von 9,6 mg/l, 8,5 mg/l und 8,9 mg/l errechnet. In der Literatur find sich bis auf die Arbeit von Nolte (131) keine Dosis- und Serumkonzentrations-Angaben für das Kindesalter, auf verschiedene Gewichtsklassen bezogen werden. Nimm man jedoch alle Kinder der Gruppe B unabhängig vom Gew zusammen, so berechnet sich eine mittlere Dosis von 7,4 mg/kg, mit der eine mittlere Serumkonzentration v 9,9 mg/l erreicht wurde. Diese Werte können mit Liters angaben besser verglichen werden. Buchanan (17) ermittelte eine Serumkonzentration von 8,2 mg/l bei eine Dosis von 5,2 mg/kg. Bei den übrigen Autoren, die in Tabelle IV zitiert sind, stimmen die Ergebnisse nur annähernd überein. Diese Differenzen sind dadurch zu erklären, daß die untersuchten Kollektive hinsichtlic Alter bzw. Gewicht nicht völlig vergleichbar sind.

Entsprechend den Auswahlkriterien des Patientengutes liegen die Serumkonzentrationen der Kinder mit Blutspiegeln über 15 mg/l im Mittel zwischen 23 und 28 mg/l. Auffallend ist, daß die Serumkonzentration

der Gruppe A im Vergleich zur Gruppe B dreimal höher liegt als nach den Dosierungsunterschieden zu erwarten ist. Auch Remmer (153) fand bei 11 von 13 Erwachsenen einen überproportionalen Serumkonzentrations-Anstieg nach Dosissteigerung. Der Grund für dieses Phänomen liegt in dem nicht linearen Verlauf der Sättigungskurve, wie in Kapitel V, 4 erläutert wurde.

3. In 1/3 der Fälle, bei denen die Serumkonzentration über 15 mg/l lag, kam es in unserem Patientengut zu klinisch faßbaren Intoxikationszeichen (Tab. XV). Ein direkter Vergleich mit den Angaben in der Literatur ist kaum möglich, da hier die untersuchten Kollektive relativ klein sind und die untere Grenze der Serumkonzentration unterschiedlich hoch gewählt wurde. Wie aus Tab. VIII hervorgeht, liegt der prozentuale Anteil der Kinder, die erhöhte Serumspiegel hatten und Intoxikationssymptome aufwiesen, nach verschiedenen Autoren (17, 39, 120) zwischen 17 % und 45 %. Auffallend ist der hohe Prozentsatz von 90 % in der Untersuchung von Gauchel (52). Bei genauer Analyse der 9 von insgesamt 10 Kindern mit Serumkonzentrationen über 20 mg/l ergibt sich, daß 6 der 9 Kinder einen Blutspiegel von mehr als 40 mg/l hatten, nur 3 zwischen 20 mg/l und 40 mg/l, wodurch der hohe Anteil der Intoxikationen bedingt ist.

   Je höher die Serumspiegel liegen, desto größer wird der Anteil der Kinder mit Vergiftungserscheinungen (Abb. 7). Das heißt, daß die Wahrscheinlichkeit einer klinischen DPH-Intoxikation zunimmt, je höher die Serumkonzentration ist. Diese Aussage stimmt mit der Literatur überein, wonach das Auftreten der akuten Nebenwirkungen von DPH von der Serumkonzentration abhängig ist (64, 92). Auch aus den graphischen Darstellungen (Abb. 3 - 5) ist zu ersehen,

daß die Kinder mit Intoxikationserscheinungen in der Mehrzahl die höchsten DPH-Spiegel haben. Andererseits finden sich auch in jeder Gewichtsklasse einzelne Kinder mit neurologischen Auffälligkeiten in niedrigeren Konzentrationsbereichen (Abb. VI). Die Relation zwischen klinischer Manifestation einer Intoxikation und Serumkonzentration ist nach unserer Meinung also nicht so eng, daß eine Vorhersage im Einzelfall getroffen werden kann. Im Bereich von 15 - 25 mg/l befinden sich die meisten Kinder ohne Intoxikationssymptome, über 35 mg/l sind sie nur noc vereinzelt zu finden. Nach unseren Untersuchungen is diese Tendenz deutlich erkennbar. Die Intoxikation bei höheren Serumkonzentrationen ist häufig, jedoch nicht obligat. Die Extremfälle veranschaulichen die Situation: ein Kind mit einer Serumkonzentration von 16,4 mg/l zeigte Vergiftungserscheinungen, ein anderes mit einer Serumkonzentration von 47,7 mg/l nicht.

Auch Kutt (92) und Haerer (64) zeigten, daß eine Korrelation zwischen Serumkonzentration und Intensität der akuten DPH-Intoxikation besteht. Je höher die Serumkonzentration ist, desto schwerer ist die Intoxikation. Plaa (145) und auch Kutt schränken jedoch ein, daß diese enge Korrelation zwar für das einzelne Individuum gilt, nicht jedoch interindividuell. Diese unterschiedliche und individuelle Reaktionsweise versucht Kutt durch eine verschiedene neuronale Empfindlichkeit zu erklären, die vom Alter und durch vorangegangene Erkrankungen verändert wird. Man muß berücksichtigen, daß die Werte für die Serumkonzentration nur die Gesamt-Plasmakonzentration berücksichtigt und den variablen Anteil des freien DPH ungenügend repräsentiert. Auch Booker (7) betont daß die Relation zwischen Serumkonzentration und Intoxikation nicht vorhersehbar ist, da sie vom Grad der Eiweißbindung des DPH abhängig ist.

4. In dem von uns untersuchten Patientengut war das Symptom der Ataxie am häufigsten zu finden (Abb. 8). 16 von 18 Kindern mit Vergiftungserscheinungen waren ataktisch. Dabei trat dieses Symptom sowohl bei Serumkonzentrationen auf, die eben über dem therapeutischen Bereich lagen, als auch bei extrem hohen Blutspiegeln. Die Beobachtung von Kutt (92), daß eine Ataxie erst bei 30 mg/l auftritt, trifft für unser Patientengut nicht zu. Die Ataxie, die in unserem Kollektiv fast zu 90 % bei den Kindern mit Vergiftungserscheinungen gefunden wurde, wird auch in der Literatur (45, 199) als das häufigste Symptom der DPH-Intoxikation im Kindesalter angeführt. Bei Buchanan (17) liegt die Ataxie nach dem Nystagmus an zweiter Stelle der akuten Intoxikationssymptome.

   Im Vergleich zur Ataxie wurden die übrigen DPH-Intoxikationssymptome innerhalb unseres Patientengutes sehr viel seltener beobachtet. 6 von 18 Kindern mit Intoxikationssymptomen zeigten in einem Fall isoliert, im übrigen mit anderen Vergiftungserscheinungen vergesellschaftet einen Nystagmus. Daß nach der Häufigkeit der gefundenen Symptome der Nystagmus erst an dritter Stelle rangiert, erscheint nach den Angaben von Kutt (92) und Haerer (64) zunächst verwunderlich. Bei beiden Autoren fand sich ein Nystagmus zu 100 % bei Serumkonzentrationen über 20 mg/l bzw. 17 mg/l, wobei es sich um Erwachsene handelt. Für das Kindesalter wird die Häufigkeit eines Nystagmus mit 69 % (139) aller Patienten mit klinischer Intoxikation angegeben, was unserem Untersuchungsergebnis mit 33 % näher kommt. Auch andere Autoren (100, 109, 142, 148) haben nicht in allen Fällen einen Nystagmus gefunden. Insgesamt scheint das Auftreten eines Nystagmus im Kindesalter weniger häufig beobachtet zu werden als im Erwachsenenalter (98). Möglicherweise spielen dabei auch methodische Probleme eine Rolle. Systematische Untersuchungen bei Kindern mit Elektronystagmographie bei Therapie mit DPH fanden wir in

der Literatur nicht. In 5 von 18 Fällen mit Intox
kationszeichen wurde eine Diplopie gefunden, bei
Patient als einziges Vergiftungssymptom. Dieser h
Anteil von 28 % ist erstaunlich im Vergleich zu d
spärlichen Angaben der Literatur. Einzig Patel (1
berichtet von 2 Kindern von 13 Patienten mit Into
kationssymptomen, die Doppelbilder angaben. Wir me
nen, daß durch gezieltes Fragen und Untersuchen da
Symptom der Diplopie zwar nicht als erstes Hinweis
zeichen der DPH-Intoxikation gelten kann, jedoch
neben Nystagmus und Dysarthrie häufiger als angeno
men eruierbar ist.

Wie Nystagmus und Diplopie wurde eine Dysarthrie b
etwa 1/3 der Kinder - in 39 % - gefunden. Auch für
dieses Symptom gilt, daß bei gezielter Untersuchu
Sprachstörungen häufiger nachweisbar sind als nach
Durchsicht der Literatur vermutet. Insgesamt wird
das Symptom relativ selten angegeben. Buchanan (1
fand unter 203 Kindern lediglich einmal eine Dys-
arthrie. Nicht erst bei höheren Konzentrationen,
bei denen eine Bewußtseinsstörung auftritt, traten
in unserem Patientengut Sprachstörungen auf, sonde
bereits bei Konzentrationen bei 16,4 bzw. 16,6 mg.

Erregungszustände mit Halluzinationen, die auch in
der Literatur als seltene Vergiftungserscheinunger
angegeben werden (189), fanden wir bei einem Kind
mit einer accidentellen Vergiftung bei einer DPH-
Serumkonzentration von 46 mg/l.

Vermehrt auftretende Anfälle fanden sich bei 2 unse
Kinder. Die Krankheitsverläufe werden auf Seite 68
und 72 ausführlich geschildert. Dieses Symptom - in
der Literatur (107) selten erwähnt - wurde bei Seru
konzentrationen von 35 mg/l und 53 mg/l beobachtet.
Bei beiden Kindern änderte sich dabei auch der Anfa
typus. Wegen einer Grand-mal-Epilepsie mit DPH einge
stellt traten neben dem Vollbild der DPH-Intoxikati
tonische Anfälle auf.

5. In dem untersuchten Patientengut traten bei knapp 1/3 der Kinder mit Serumkonzentrationen über 15 mg/l Intoxikationssymptome bei Ersteinstellung auf. Dabei wurde in den 18 Fällen mit Intoxikation nur einmal eine Dosis gegeben, die über der in Tab. IV aufgeführten maximalen Durchschnittsdosis von 12 mg/kg (208) lag. Bei den übrigen 17 Kindern lagen die DPH-Dosen noch im angegebenen Normbereich, wenn auch an der oberen Grenze. Berücksichtigt man die von Nolte (132) für die einzelnen Gewichtsklassen angegebenen Richtdosen, waren bei 14 von 18 Kindern höhere als die empfohlene Dosis verwandt worden. In 3 Fällen, bei denen die empfohlene Dosis zur Intoxikation führte, blieb die Ursache unklar, im 4. Fall könnte eine Interaktion mit Ergenyl eine Rolle gespielt haben. Dieser relativ hohe Anteil von verordneten Normdosen, die zu einer erhöhten Serumkonzentration führten, ist zunächst auffällig. Man muß jedoch bedenken, daß es sich bei den untersuchten Patienten der Gruppe A bereits um eine "negative" Auswahl handelt, die bezüglich des DPH-Spiegels abnorm reagiert haben.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Dosiserhöhung im Laufe einer DPH-Therapie, die bei 19 Kindern = 33 % zu Serumkonzentrationen über 15 mg/l führten.

Zusammenfassend ist hervorzuheben, daß eine individuell zu hohe Dosis in 78 % unserer Gruppe als Ursache für die Intoxikation in Frage kommt.

Ursächlich verantwortlich für die erhöhte Serumkonzentration ist die große interindividuelle Schwankungsbreite der mit Durchschnittsdosen erreichbaren Serumspiegel (19, 55, 95, 183, 196). Wenn die Dosis in die Nähe der maximalen Abbaukapazität der Leberenzyme kommt oder diese gar überschreitet, steigt das DPH im Plasma unerwartet steil an. Wie bereits

dargelegt, ist die Abbaukapazität interindividuell sehr unterschiedlich. Wahrscheinlich ist sie bei de von Kutt (91) beschriebenen "slow metabolizers" besonders gering. Ähnliches findet Arnold (3), der bei einer Untersuchung von 70 Freiwilligen zwei fan deren Halbwertszeit deutlich verlängert war.

Auch ein congenitaler Enzymdefekt, wie er von Kutt (91) beschrieben wurde, ist möglich, muß jedoch als Rarität angesehen werden.

Eine Beeinflussung des DPH-Spiegels durch gleichzeitig gegebene bzw. weggelassene Pharmaka fand sich bei 6 Kindern. Dabei kam es zu einem Anstieg der Kon zentration bei zusätzlicher Gabe von Carbamazepin, Primidon, Clonazepam und Sulfafurantoin in je einem Fall sowie durch Hinzufügen bzw. Weglassen von Phenobarbital bei zwei weiteren Kindern. Bei 3 von diesen 6 Kindern kam es jedoch nur zur klinischen Intoxikation.

Die Wechselwirkung von Phenobarbital auf den Stoffwechsel des DPH wird unterschiedlich beurteilt. Beim Menschen konnte nachgewiesen werden, daß Phenobarbit die Halbwertszeit von DPH verkürzt (14, 50, 89). Dadurch wird der Abbau des DPH beschleunigt bzw. ein Weglassen des Phenobarbital führt zu einem Anstieg der Konzentration des DPH. Andererseits konnte gezeigt werden, daß hohe Phenobarbital-Dosen zu einer Hemmung des DPH-Abbau führen (4,86), wodurch es bei zusätzlicher Gabe von Phenobarbital ebenfalls zu einem Anstieg des DPH-Spiegels kommen kann. Welche Änderungen herbeigeführt werden, hängt wahrscheinlic von der Ausgangskonzentration des DPH (33), von der angewandten Dosis des Phenobarbital (50) sowie von genetischen Faktoren ab (47, 128).

Auch die Interaktion von DPH und Carbamazepin wird nicht eindeutig beurteilt. In Tierversuchen konnte

die Halbwertszeit von DPH durch gleichzeitige Gabe von Carbamazepin um das 2- bis 4fache erhöht werden (68). Das würde die Befunde von Oelkers (134) bestätigen, der bei Kindern unter Kombinationstherapie mit Tegretal einen Anstieg der DPH-Serumkonzentration gefunden hat. Dagegen stehen Befunde von Hansen (67), der bei Erwachsenen unter ähnlichen therapeutischen Bedingungen eine Verkürzung der Halbwertszeit von DPH und eine Verminderung des Serumspiegels fand. Allerdings kam es auch bei einem seiner Patienten zu einem Anstieg der DPH-Konzentration.

Bei einem unserer Patienten, dessen Krankheitsverlauf ausführlich auf Seite 72 beschrieben wurde, kam es durch zusätzliche Gabe von Sulfafurantoin zur DPH-Intoxikation. Ähnliche Einzelbeobachtungen mit Nitrofurantoin sind von Schäfer (162) gemacht worden. Bezüglich einer Interaktion zwischen Sulfafurantoin und DPH existieren in der Literatur keine weiteren Angaben. Jedoch können auch gleichzeitige Gaben von Sulfonamiden den freien DPH-Anteil erhöhen (113).

Primidon wird in vivo in zwei weitere möglicherweise antikonvulsiv wirksame Substanzen umgewandelt, in Phenobarbital und in Phenyläthylmalonamid. Bei alleiniger Primidon-Gabe finden sich diese Substanzen im Verhältnis von 1,5 -3 zu 1 im Serum. Das überwiegend entstehende Phenobarbital kann zu einer Wechselwirkung mit DPH führen, wie zuvor beschrieben.

Unter Clonazepam soll ebenfalls der DPH-Spiegel ansteigen (81).

Es wird immer wieder darauf hingewiesen, daß akute fieberhafte Infektionen zu einem erhöhten Serumspiegel bei gleichbleibender DPH-Dosis führen können. In der Literatur finden sich jedoch nur wenig Angaben, die auf das Problem näher eingehen (1, 46, 190). Svensmark (187) fand unter 57 Kindern 6 mit excessiv

hohen Blutspiegeln, für deren Ursache er keine ein-
deutige Erklärung fand. Für 2 Kinder gibt er als
möglichen Grund eine Erkrankung an Mumps mit ence-
phaler Beteiligung und Masern an. Von 30 Kindern,
über die Dawson (39) berichtet, mit Serumkonzentra-
tionen über 25 mg/l zeigten 5 eine klinische DPH-
Intoxikation. 2 Kinder davon hatten eine fieberhafi
Infektion. Im Rahmen unserer Untersuchung kam es be
3 Kindern während eines fieberhaften Infektes zu
einer Erhöhung des Blutspiegels über den therapeu-
tischen Bereich hinaus. Als denkbare Erklärung könn
ten in diesen Fällen auch zusätzlich gegebene Anti-
pyretika oder Analgetika eventuell eine Rolle spie-
len. Für das Phenylbutazon z. B. ist von Hansen (6
und Lunde (113) eine Erhöhung des DPH-Serumspiegels
nachgewiesen worden. In unseren Fällen konnte retr
spektiv diese Vermutung nicht mehr gesichert werde

Bei einem relativ großen Anteil des Patientengutes
konnte kein Grund für den Anstieg des Serumspiege
gefunden werden. Es handelt sich dabei um 10 Kinde
= 17,5 %. Auffallend ist innerhalb dieser Gruppe d
hohe Anteil an klinischen Intoxikationen, nämlich
60 % (Abb. 8). Sämtliche Kinder bis auf eine Ausn
hatten DPH-Dosen, die im gleichen Bereich wie in d
des Vergleichskollektivs lagen. Das Kind H.B. aus
Gewichtsklasse 2 erhielt mit 11,6 mg/kg DPH eine s
hohe Dosis, hatte diese aber über 8 Monate toleriert
mit entsprechend niedrigeren Serumkonzentrationen
früheren Kontrollen.

Als Grund für den plötzlichen Konzentrationsanstieg
scheiden Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten,
zu hohe Dosen oder Leber- und Nierenerkrankungen so
interkurrente Infekte in diesen Fällen aus. Hier kö
die Bestimmung des freien DPH im Serum unter Umstän
weitere Aufklärung bringen, um Verschiebungen der
Proteinbindung aufzudecken, da schon geringe Änderu
der Albumin-Fraktion zur Verschiebung des Verhältni
zwischen gebundenem und freiem DPH führen. So führt
nach Gugler (62) ein Abfall des Albumin um o,lg% zu
einer Zunahme des freien DPH um 1 %.

IX. Zusammenfassung und Folgerungen

Neben der interindividuell unterschiedlichen Reaktionsweise zwischen der DPH-Dosis und Serumkonzentration, der Serumkonzentration und dem therapeutischen Effekt ist auch die Relation zwischen Serumkonzentration und klinischer Intoxikation durch interindividuelle Unterschiede gekennzeichnet. Dies gilt insbesondere für das Kindesalter. Um das Risiko einer DPH-Intoxikation zu senken, erscheinen uns nach unseren Untersuchungsergebnissen Serumkonzentrationsbestimmungen neben einer eingehenden klinisch-neurologischen Untersuchung besonders nötig in folgenden Situationen:

a) wenn die therapeutische Dosis in die Nähe des toxischen Bereiches rückt,

b) wenn im Verlauf der Therapie die DPH-Dosis gesteigert wird,

c) wenn nach Angaben des Patienten oder seiner Umgebung der Verdacht auf eine DPH-Intoxikation vorliegt,

d) wenn eine Nieren- oder Leber-Erkrankung oder ein fieberhafter Infekt vorliegen,

e) wenn neben DPH weitere Pharmaka appliziert werden.

X L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

(1) AHMAD,S.J. LAIDLAW,G.W. HOUGHTON,A. RICHENS:Involuntar movements caused by phenytoin intoxication in epilepti patients,J. of Neurology,Neurosurgery and Psychiatry 3 225 - 231,1975.

(2) ANG,M.K.,R. GUIANG,A.R. BERGER:Diphenylhydantoin (Dilantin) neurotoxicity - a deceptive syndrome.J. Am. Geriatr. Soc. 17:1102 - 1107,1969.

(3) ARNOLD K.,N.GERBER:The rate of decline of diphenyl- hydantoin in human plasma.Clinical Pharm. Therap. 11: 121 - 134,1969.

(4) ATKINSON,A.J.,J.M. SHAM:Pharmakokinetic study of a patient with diphenylhydantoin toxicity.Clin Pharmac Ther. 14:521 - 528,1973.

(5) BERLIN,A.,S. AGURELL,O. BORGA,L. LUND,F. SJÖQVIST: Micromethod for the determination of diphenylhydantoi in plasma and cerebral fluid - a comperison between gas chromatographic and a spectrophotometric method. Scand. J. clin. Lab. Invest. 29:281,1972.

(6) BLAIR,A.A.D.,J.F. HALLPIKE,P.T. LASCELLES,D.L. WINGA Acute diphenylhydantoin and primidone poisoning treat by peritoneal dialysis.J. Neurol. Neurosurg. Psychia 31:520 - 523,1968.

(7) BOOKER,H.E.,B.DARCEY:Serum concentrations of free dip nylhydantoin and their relationship to clinical intoxication.Epilepsia: 14:177 - 184,1973.

(8) BORGA,O.,M. GARLE,M. GUTOVA:Identification of 5-(3,4 dihydoxyphenyl)- 5 - phenyhydantoin as a metabolite of 5,5 - diphenylhydantoin (phenytoin) in rats and ma Pharmacology 7:129 - 137,1972.

(9) BOROFSKY,L.G.,S. LOUIS,H. KUTT,M. ROGINSKY:Diphenylhydantoin : efficacy, toxicity and dose - serumlevel-relationships in children.J. Pediat, 81:995 - 1002,1972.

(10) BOROFSKY,L.G.,S. LOUIS,H. KUTT:Diphenylhydantoin in children.Pharmacology and efficacy.Neurology (Minneap) 23:967 - 972,1973.

(11) BRAY,P.F.:Diphenylhydantoin (Dilantin) after 20 years: a review with the re - emphasis by treatment of 84 patients.Pediatrics 23:151 - 161,1959.

(12) BRENNAN,R.W.,H. DEHEJIA,K.VEREBLY:Diphenylhydantoin intoxication attendent to slow activation of isoniazid. Neurology 20:687 - 693,1970.

(13) BROCHMANN-HANSSEN,E.,T.O. OKE:Gas-chromatography of barbiturates,phenolic alcoloids and xanthine bases, flashheater methylation by means of trimethylaniliumhydroxide.J. pharm. Sci. 58,370 - 371,1969.

(14) BRÜGMANN,G.,P. JAROS,R. NOLTE:Gaschromatographische Bestimmung von Diphenylhydantoin im Serum unter Anwendung eines stickstoffspezifischen Detektors. Klin. Wschr. 51:768 - 769,1973.

(15) BRÜGMANN,G., R. NOLTE:Application of a nitrogenspecific defector for the gas chromatographie determination of phenytoin, primidone and phenobarbitone in 2o µL serum. In: Schneider,H.,D.Janz,C.Gardner-Thorpe,H. Meinardi, A.L. Sherwin: Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 317-322, 1975.

(16) BRÜGMANN,G., R. NOLTE, E.KLEINAU: Gaschromatographische Mikroliterbestimmung von Phenytoin, Primidon und Phenobarbital in Plasma, - Ultrafiltrat und Speichel unter Verwendung eines stickstoffspezifischen Detektors. J. Clin.Chem. Clin. Biochem. 15: 146,1977.

(17) BUCHANAN,R.A., R.J. ALLEN:Diphenylhydantoin (Dilantin) and phenobarbital blood levels in epileptic children. Neurology 21:866 - 871,1971.

(18) BUCHANAN,R.A.,A.W. KINKEL, J.R. GOULET,T.C. SMITH: The metabolism of diphenylhydantoin (Dilantin) following once - daily administration.Neurology 22:126 - 130,1972.

(19) BUCHTHAL,F.,O. SVENSMARK,P.J. SCHILLER:Clinical and elektroencephalographic correlation with serum levels of diphenylhydantoin.Arch. Neurol. (Chic.) 2:624 - 630,1960.

(20) BUCHTHAL,F.,O. SVENSMARK:Aspects of pharmakology of phenytoin (Dilantin) and phenobarbital relevant to dosage in the treatment of epilepsy.Epilepsia 1:373 - 384,1960.

(21) BUCHTHAL,F.,M. LENNOX-BUCHTHAL:Diphenylhydantoin: relation of anticonvulsant effect to concentration in serum.In:Woodbury,D.M.,J.K. Penry,R.P. Schmidt: Antiepileptic Drugs,Ravens Press,New York, 193 - 2o9,19

(22) BURNS,J.J.;Implication of enzyme induction for drug therapy.Amer. J. Med. 37:327 - 331,1964.

(23) BURNS,J.J.,A.H. CONNEY:Enzyme stimulation and inhibition in the metabolism of drugs.Proc. roy. Soc. Med. 58: 955,1966.

(24) BUTLER,T.C.:The metabloic conversion of the 5,5-diphenylhydantoin to 5-(p-hydroxyphenyl)-5 phenylhydantoin.J. Pharmacol. exper. Ther. 119:1 - 11,1957.

(25) CANTU,R.C.,R.S. SCHWAB,W.H. TIMBERLAKE:Comparison of blood levels with oral and intramuscular diphenylhydantoin. Neurology 18:782 - 784,1968.

(26)del CERRO,M.P.,R.S. SNIDER:Studies on Dilantin intoxication: Ultrastructural analogies with the lipiodosis. Neurology 17:452 - 466,1967.

(27) CHANG,T.,A.J. CLAZKO:Quantitative assay of 5,5-diphenylhydantoin (DPH) and 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (HPPH) in plasma and urine of human subjects. Clin. Res. 16:339,1968.

(28) CHANG, T.,S. SAVORY,A.J. CLAZKO:A new metabolite of 5,5-diphenylhydantoin (Dilantin).Biochem. Biophys. Res. Commun. 38:444,1970.

(29) CHANG,T.,A.J.GLAZKO:Quantitative assay of 5,5-diphenylhydantoin and 5-(p-hydroxylphenyl)-5-phenylhydantoin by gas-liquid chromatography.J. Lab. Clin. 75:145 - 155,1970.

(30) CHANG,T.,R.A. OKERHOLM,A.J. GLAZKO:Identification of 5-(3,4 dihydroxy-phenyl)-5-phenylhydantoin. A metabolite of 5,5-diphenylhydantoin (Dilantin) in rat urine. Anal. Lett. 5:195-202,1972.

(31) CHRISTENSEN,L.K.,L. SKOVSTED:Inhibition of drug metabolism by chloramphenicol.Lancet 2:1397 - 1399,1969.

(32) COOK,C.E.,J.A. KEPLER,H.D. CHRISTENSEN:Drug microassay development utilizing radioimmunoassay:Antisera to 5,5-diphenylhydantoin.Vortrag während des 33. Internat. Kongresses der Pharmaz. Wissenschaft, Stockholm. 3. - 7.9.1973.

(33) CUCINELL,S.A.:Phenobarbital:interactions with other drugs.in:Woodbury D.M.,J.K. Penry, R.P. Schmidt:Antiepileptic Drugs,Ravens Press, New York, 319 - 327, 1972.

(34) DAM,M.:Organic changes in phenytoin-intoxicated pigs. Acta neurol. scand. 42:491 - 494,1966.

(35) DAM,M.: The number of Purkinje cells after diphenylhydantoin intoxication in pigs.Arch Neurol. 22:64- 67,1970.

(36) DAM,M.:The number Purkinje cells after diphenylhydantoin intoxication in monkeys.Epilepsia 11:199 -206,1970.

(37) DAM,M.:Number of Purkinje cells in patients with grand mal epilepsy treated with diphenylhydantoin.Epilepsia 11:313 - 320,1970.

(38) DAM,M.:Neurologic aspects to toxicity.In:Woodbury, D.M., J.K. Penry,R.P. Schmidt:Antiepileptic Drugs, Ravens Press New York,227-235,1972.

(39) DAWSON,K.P.,A. JAMIESON:Value of blood phenytoin estimation in management of childhood epilepsy.Arch. Dis. Child. 46:386 - 388,1971.

(40) DAYTON,P.G.,S.A. CUCINELL,M. WEISS,J.M. PEREL:Dose-dependence of drug plasma level in dogs.J. Pharmacol. exper. Ther. 158:305 - 316,1967.

(41) DILL,W.,A. KAZENKO,L.M. WOLF,A.J. GLAZKO:Studiexs on 5-5 diphenylhydantoin (Dilantin) in animals and man. J. Pharmacol. exper. Ther. 118:270 -279,1956.

(42) DILL,W.A.,A.J. GLAZKO:Fluorometric assay of diphenyl-hydantoin in plasma or whole blood.Chir. Chem. 18: 675,1972.

(43) DREYER,R.:Kleinhirndauerschädigung infolge Diphenyl-hydantoin-Intoxikation.Foærtschr. Neurol. Psychiat. 34:224,1966.

(44). FIREMARK,H.,C.F. BARLOW,L.J. ROTH:The entry,accumulation and binding of diphenylhydantoin-2-C^{14} in brain.Studies on adult,immature and hypercapnic cats. Int. J. Neuropharmac. 2:25 - 38,1963.

(45) FLOYD,F.W.:The toxic effects of diphenylhydantoin:a report of 23 cases.Clinical Proceedings of childrens Hospital Washington,D.C. 17:195 - 201,1961.

(46) FRANZEN,E.,J.M. HANSEN,O.E. HANSEN,M. KRISTENSEN: Phenytoin (Dilantin) intoxication,Acta Neurol. Scand. 43:440 - 446,1967.

(47) FREY,H.H.,E. KRAMPMANN,C. NIELSEN:Study on combined treatment with phenobarbital and diphenylhydantoin. Acta pharmac. tox. 26:284 - 292,1968.

(48) GANSHORN,A.,H. KURZ:Unterschiede zwischen Proteinbindung Neugeborener und Erwachsener und ihre Bedeutung für die pharmakologische Wirkung. Naunyn Schmiedeberg.Arch. Pharm. Exp. Path. 260:117 - 118,1968.

(49) GARRETTSON,L.K.,J.M. PERCEL,P.G. DAYTON:Methylphenidate interaction with both anticonvulsants and ethyl-biscoumacetat.J. Amer. Med. Assoc. 207:2053 - 2056,1969.

(50) GARRETTSON,L.K.,P.G. DAYTON:Disappearance of phenobarbital and diphenylhydantoin from serum of children. Clin. Pharmacol. Ther. 11:674 - 679,1970.

(51) GARRETTSON,L.K.:Pharmakology of anticonvulsants. Pediat. Clin. Amer. 19,179 - 191,1972.

(52) GAUCHEL,F.D.,H.J. LEHR,G. GAUCHEL,G.A. v. HARNACK: Diphenylhydantoin bei Kindern. Dtsch. med. Wschr. 98: 1391 - 1396,1973.

(53) GEERING,J.M.,W. RUCH,L. DETTLI:Diphenylhydantoin - Intoxikation durch DPH-Isoniazid-Interaktion.Schweiz. med. Wschr. 104:1224,1974.

(54) GERBER,N.,K. ARNOLD:Studies on the metabolism of diphenylhydantoin in mice.J. Pharmacol. exper. Ther. 167:77 - 90,1969,

(55) GIBBERD,F.B.,J.F. DUNNE,A.J. HANDLEY,B.L. HAZLEMAN: Supervision of epileptic patients taking phenytoin. Br. Med. J. 1:147 - 149,1970.

(56) GLASER,G.H.:Diphenylhydantoin toxicity. In Woodbury D
J.K. Penry,R.P. Schmidt:Antiepileptic Drugs,Raven Pre
New York,219 - 226,1971.

(57) GLAZKO,A.J.,T. CHANG,J. BAUKEMA,W.A. DILL,J.R. GOULET
R.A. BUCHANAN:Metabolic disposition of diphenylhydant
in normal human subjects following intravenous ad-
ministration.Clin. Pharmacol. Ther. 10:498 - 504,1969.

(58) GLAZKO,A.J.,T. CHANG:Diphenylhydantoin:absorbtion,
distribution and excretion.In:Woodbury D.M.,J.K. Penry,
Schmidt:Antiepileptic Drugs,Ravens Press,New York,
127 - 136,1972.

(59) GLAZKO,A.J.:Antiepileptic drugs:biotransformation,
metabolism and serum half-life.Epilepsia 16:367 - 391.

(60) GRIMMER,G.,J. JACOB,H. SCHÄFER:Die gaschromatographi-
sche Bestimmung von 5,5-Diphenylhydantoin und 5-
(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin im Blut.
Arzneim. Forsch. 19,1287,1969.

(61) GRUBER,C.M.,V.G. HAURY, M.E. DRAKE:The toxic actions o
sodium diphenylhydantoinate (Dilantin) when injected
intraperitoneally and intravenously in experimental
animals.J. Pharmacol. exper. Ther. 68:433 - 436,1940.

(62) GUGLER,R.,D.L. AZARNOFF,D.W. SHOEMAN:Diphenylhydantoir
correlation between protein binding and albumin
concentration.Klin. Wschr. 53:445- 446,1975.

(63) HABERLAND,C.:Cerebellar degeneration with clinical
manifestation in chronic epileptic patients.Psychiat.
et Neurol. 143:24 - 44,1962.

(64) HAERER,A.F.,J.B. GRACE:Studies of anticonvulsant level
in epileptics.Acta neurol. Scand. 45:18 - 31,1969.

(65) HANSEN,J.M.,M. KRISTENSEN,L. SKOVSTED,L.K. CHRISTENSEN: Dicoumarol induced diphenylhydantoin - intoxication. Lancet 2:265 - 266,1966.

(66) HANSEN,J.M.,M. KRISTENSEN,L. SKOVSTED:Sulthiame (Ospolot) an inhibitor of diphenylhydantoin metabolism. Epilepsia 9:17 - 22,1968.

(67) HANSEN,J.M.,K. SIERSBAEK - NIELSEN,L. SKOVSTED:Carbamazepine - induced acceleration of diphenylhydantoin and warfarism metabolism in man.Clin. Pharmacol. Ther. 12: 539 - 543,1971.

(68) v. HERRATH,U.:Der Einfluß von Diphenylhydantoin und Carbamazepin auf ihre eigene und gegenseitige Elimination aus dem Plasma der Ratte und die Wirkung von Carbamazepin auf die Serumkonzentration von Diphenylhydantoin bei Epileptikern. Inauguraldissertation Berlin 1973.

(69) HIRSCHMANN, J.: Die Kontrolle der Diphenylhydantoin-Dosierung bei Anfallsleiden durch Bestimmung der Serumspiegel.Med. Welt 1:705,1969.

(70) HOAKEN,P.,F. KANE:Unusual brain syndrome seen with diphenylhydantoin and phenobarbital.Am. J. Psychiatry 120:282 - 283,1969.

(71) HÖGLMEIER,H.,U. WENZEL:Zerebellärer Dauerschaden durch vorübergehende Hydantoinüberdosierung.DMW 25:1330 - 1332,1969.

(72) HOFMANN,W.:Cerebéllar lesions after parenteral Dilantin administration,Neurology 8:210 - 214,1958.

(73) HOLCOMB,R.,R. LYNN,B. HARVEY,B.J. SWEETMAN,N. GERBER: Intoxication with 5,5-diphenylhydantoin.J. Pediatr. 80: 627 - 632,1972.

(74) HOOPER,W.D.,F. BOCHNER,M.J. EADIE,J.H. TYRER: Plasma protein binding of Diphenylhydantoin.Effects of sex hormons, renal and hepatic disease.Clin. Pharmacol. Ther. 15:276 - 282,1974.

(75) HOOSHMAND,H.:Toxic effects of anticonvulsants:general principles.Pediatrics 53:551 - 557,1974.

(76) HORNING,E.C.,M.G. HORNING:Metabolic profiles.The study of human metabolites by gas phase analytical methods. Clin. Chem. 17:802 - 809,1971.

(77) HOUGHTON,G.W.,A. RICHENS:Inhibition of phenytoin metabolism by sulthiame in epileptic patients.Br. J. clin. Pharmac. 1:59 - 66,1974.

(78) HUISMAN,J.W.:The estimation of some important anti-convulsant drugs in serum.Clin. Chim. Acta 13:323,1966.

(79) HUSBY,J.:Delayed toxicity and serum concentration of phenytoin.Dan. med. Bull. 10:236 - 239,1963.

(80) JALLING,B.,L.O. BOREUS,A. RANE,F. SJÖQVIST:Plasma concentrations of diphenylhydantoin in young children. Pharmacol. Clin. 2:200 - 202,1970.

(81) JANZ,D.,H. Schneider:Bericht über Wodadibof II (Work-shop on the determination of anti - epileptic drugs in body fluids).Bibl. psychiat. (Basel) 151:55 - 57, 1975.

(82) JENSEN,B.N.,V.GRYNDERUP:Studies on the metabolism of phenytoin.Epilepsia 7:238 - 245,1966.

(83) KEMP,J.W.,W.M. WOODBURY:J. Pharmacol. exp. Ther. 177: 342 - 349,1971.

(84) KIORBOE,E.:Phenytoin intoxication during treatment with Antabuse.Epilepsia 7:246 - 249,1966.

(85) KLEIN,J.P.:Diphenylhydantoin intoxication associated with hyperglycemia.J. Pediat. 69:463,1966.

(86) KOKENGE,R.,H. KUTT,F. Mc DOWELL:Neurological sequelae following Dilantin overdose in a patient and in experimental animals.Neurology 15:823 - 829,1965.

(87) KOOIKER,J.C.,S.M. SUMI:Movement disorder as a manifestation of diphenylhydantoin intoxication.Neurology 24:68 - 71,1974.

(88) KOZELKA,F.L.,C.H. HINE:Degradation products of Dilantin. J. Pharmacol. exp. Ther. 77:175 - 179,1943.

(89) KRISTENSEN,M.,J.M. HANSEN,L. SKOVSTED:The influence of phenobarbital on the half-live of diphenylhydantoin in man.Acta med. Scand. 185:347 - 350,1969.

(90) KUPFERBERG, H.J.:Quantitative estimation of diphenylhydantoin, primidone and phenobarbital in plasma by gasliquid chromatography.Clin. Chem. Acta 29:283 - 288,1970.

(91) KUTT,H.,M. WOLK,R. SCHERMAN,F. Mc DOWELL:Insufficient parahydroxylation as a cause of diphenylhydantoin intoxication.Neurology 14:542 - 548,1964.

(92) KUTT, H.,W. WINTERS,R. KOKENGE,F. Mc DOWELL:Diphenylhydantoin - metabolism, blood levels and toxicity. Arch. Neurol. 11:642 - 647,1964.

(93) KUTT,H.,W. WINTERS,W. SHERMAN,F. Mc DOWELL:Diphenylhydantoin and phenobarbital toxicity. The role of liver disease.Arch. Neurol. 11:649 - 656,1964.

(94) KUTT,H.,W. WINTERS,F. Mc DOWELL:Depression of para-hydroxylation of diphenylhydantoin by antituberculosis chemotherapy.Neurology 16:594 - 602,1966.

(95) KUTT,H.,F. Mc DOWELL:Management of epilepsy with diphenylhydantoin sodium.J.A.M.A. 203:969,1968.

(96) KUTT, H.,R. BRENNAN,H. DEHEJIA,K. VEREBLY:Diphenylhydantoin intoxication: a complication of isoniazid therapy.Amer. Rev. Resp. Dis. 101:377 - 384,1970.

(97) KUTT,H.:Biochemical and genetic factors regulating Dilantin metabolism in man.Ann. N.Y. Acad. Sci. 179: 704,1971.

(98) KUTT,H.:The use of blood levels of antiepileptic drugs in clinical practice.Pediatrics 53:557 - 560,1974.

(99) KUTT,H.:Interactions of antiepileptic drugs. Epilepsia 16:393 - 402,1975.

(100) LASCELLES,P.T.,R.S. KOCEN,E.H. REYNOLDS:The distribution of plasma phenytoin levels in epileptic patients.J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33:501 - 505,1970.

(101) LAUBSCHER,F.A.:Fatal Dilantin poisoning,J.A.M.A. 198: 1120,1960.

(102) LEHTOVAARA,R.:Post-rotational nystagmus.An unreliable sign of diphenylhydantoin toxicity. Epilepsia 14: 447 - 449,1973.

(103) LENNOX,W.G.,LENNOX M.A.:Epilepsy and related disorders. Little,Brown & co,Boston,865,1960.

(104) LEVY,L.L.,G.M. FENICHEL:Diphenylhydantoin activated seizures.Neurology 15:716 - 722,1965.

(105) LIVINGSTON,S.:The diagnosis and treatment of convulsive disorders in children.Springfield III,Thomas, 315,1954.

(106) LIVINGSTON,S.:Drug therapy for childhood epilepsy. J. chron. Dis. 6:46,1957.

(107) LIVINGSTON,S.:Neurologic hazards of Diphenylhydantoin in childhood.
In:Gellis,S.S.:Year Book of Pediatrics, 463 -465,1970.

(108) LOESER,E.W.:Studies on the metabolism of diphenylhydantoin (Dilantin).Neurology 11:424 - 429,1961.

(109) LOGAN,W.,J. FREMAN:Pseudodegenerative disease due to diphenylhydantoin intoxication,Arch. Neurol. 21: 631 - 637,1969.

(110) LUND,L.:Effects of phenytoin in patients with epilepsy in relation to its concentration in plasma.
In:Davies,D.S.,B.N.S. Prichard:Biological effects of drugs in relation to their plasma concentrations.
London,Macmillan Co, 227 - 238,1973.

(111) LUND, L.:Anticonvulsant effect of diphenylhydantoin relative to plasma levels.Arch. of.Neurol.:289 -294, 1974.

(112) LUND,L.,G. ALVAN,A. BERLIN,B. ALEXANDERSON:Pharmakokinetics of single and multiple doses of phenytoin in man.Europ. J. clin. Pharmacol. 7:81,1974.

(113) LUNDE,P.K.M.,A. RANE,S.J. YAFFE,L. LUND,F. SJOQVIST: Plasma protein binding of diphenylhydantoin in man. Clin. Pharmacol. Ther. 11:846,1970.

(114) Mac GEE,J.:Rapid determination of diphenylhydantoin in blood plasma by gas-liquid chromatography.Anal. Chem. 42:421 - 422,1970.

(115) MANLAPAZ,J.S.:Abducens nerve palsy in Dilantin intoxication.J. Pediatr. 55:73 - 77,1959.

(116) MAYNERT,E.W.:The metabolic fate of diphenylhydantoin in the dog,rat and man.J. pharmacol. exp. Ther. 130: 274,1960.

(117) Mc LELLAN,D.L.,M. SWASH:Choreo-athetosis and encephalopathy induced by phenytoin.Br. Med. J. 11:204,1974.

(118) MEINARDI,H.,E. van der KLEJN,J. MEIJER,H. van REES: Absorbtion and distribution of antiepileptic drugs. Epilepsia 16:353 - 365,1975.

(119) MELCHIOR,J.C.:The clinical use of serum determination of phenytoin and phenobarbital in children.Develop. Med. Neurol. 7:387 - 391,1965.

(120) MELCHIOR,J.C.,F. BUCHTHAL,M. LENNOX-BUCHTHAL:The ineffectiveness of diphenylhydantoin in preventing febrile convulsions in the age of greatest risk, under three years.Epilepsia 12:55 - 62,1971.

(121) MERRITT,H.H.,T.J. PUTMAN:Sodium diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders.J.A.M.A. 111:1068 - 1078,1938.

(122) MERRITT,H.H.,T.J.PUTMAN:Sodium diphenylhydantoin in treatment of convulsive seizures.Toxic symptoms and their prevention.Arch. Neurol. Psychiatr. 42:1053 - 1058,1939.

(123) MIRKIN,B.L.:Diphenylhydantoin:placental transport,fetal localisation,neonatal metabolism and possible teratogenic effects,J. Pediatr. 78:329 - 337,1971.

(124) MIRKIN,B.L.,F. WRIGHT:Drug interactions.Effects of methylphenidate on the disposition of diphenylhydantoin in man.Neurology 21:1123 - 1128,1971.

(125) MOLLING,J.H.,J.J. POSCH:Acute diphenylhydantoin intoxication.Pediatrics 20:877,1957.

(126) MORRIS,J.V.,E. FISCHER,J.T. BERGIN:Rare complications of phenytoin sodium treatment.Brit. med. J. 2:152,1956.

(127) MÜLLER,D.,J. MÜLLER,W. HOPPE:Dosierungsprobleme bei der medikamentösen Behandlung der Epilepsie.Therapiewoche 22:3263,1972.

(128) MÜLLER-OERLINGHAUSEN,B.:Wirkungen aus der Kombination von Antiepileptika.In:Antiepileptische Langzeitmedikation.Biblthca psychiat. 151:65 - 75,1975.

(129) NIEDERMEYER,E.,D. BLUMER,B.A. HOLSCHER:Classical hysteria seizures facilitated by anticonvulsant toxicity. Psychiatrica Clinica 3:71,1970.

(130) NOACH,E.L.,D.M. WOODBURY,L. GOODMAN:Studies on the absorption,distribution,fate and excretion of 4-C^{14}-labelled diphenylhydantoin.J. Pharmacol. exp. Ther. 122: 301 - 314,1958.

(131) NOLTE,R.,G. Brügmann:Problems in Controlled Anti-Epileptic Treatment with Phenytoin in Children. in: Clinical Pharmacology of Anti-Epileptic Drugs, edited by H. Schneider, D. Janz, C. Gardner Thorpe, H. Meinardi, A.L. Sherwin

(132) NOLTE,R,G. BRÜGMANN,W. BESCH:Antiepileptische Therapie mit Diphenylhydantoin im Kindesalter. Klinische Erfahrung. Biblthca. psychiat. 151:43 - 48,1975.

(133) ODAR CEDERLOFF,J.,P. Lunde,F. Sjögvist:Abnormal pharmacokinetics of phenytoin in a patient with uraemia.Lancet 2: 831-832,1970.

(134) OELKERS,W.: Der Einfluß von Primidon,Mylepsin und Carbamazepin auf den Diphenylhydantoinspiegel im Blut. Inauguraldissertation Hamburg 1971.

(135) OLESEN,O.V.:Determination by thin layer chromatography of phenytoin in serum in the presence of barbiturates and other antiepileptic and various drugs Acta Pharmacol. Toxicol. 23:41,1965.

(136) OLESEN,O.V.:Disulfiram (Antabuse) as inhibitor of phenytoin metabolism.Acta Pharmacol. Toxicol. 24: 317 - 322,1966.

(137) OLESEN,O.V.,:Determination of diphenylhydantoin by ultraviolet spectrophotometry.ANAL. Chem. 37:410,1965.

(138) OLESEN,O.V.,N. JENSEN:Drug-interaction between sulthiame (Ospolot) and phenytoin in the treatment of epilepsy.Dan. Med. Bull. 16:154 - 158,1969.

(139) PATEL,H.,J.U. CRICHTON:The neurologic hazards of diphenylhydantoin in childhood.J. of Pediatrics 73: 676 - 684,1968.

(140) PEIFFER,J.:Morphologische Aspekte der Epilepsien. Pathogenetische,pathologisch - anatomische und klinische Probleme der Epilepsien. (Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie,No 100, Berlin,Springer,185,1963.

(141) PERLO,V.P.,R.S. SCHWAB:Unrecognized Dilantin intoxication.In:Loche S.:Modern Neurology,Boston,Little, Brown &Co.,589 - 597,1969.

(142) PETERS,H.A.:Anticonvulsant drug intolerance.Neurology 12:299,1962.

(143) PIPPENGER,A.:Evaluation of homogenous enzyme immunassay for the quantitation of phenytoin and phenobarbital in serum and plasma.Clin. Pharmacol. of Antiepilept. Drugs.Thieme Berlin,Heidelberg,New York. 1975.

(144) PLAA,G.L.,C.H. HINE,:A method for the simultaneous determination of phenobarbital and diphenylhydantoin in blood:J. Lab. clin. Med. 47:649 - 657,1956.

(145) PLAA,G.L.:Acute toxicity of antiepileptic drugs. Epilepsia 16:183 - 191,1975.

(146) PORTER,R.J.,R.B. Layzer:Plasma albumin concentration and diphenylhydantoin binding in man.Arch. Neurol. 32:298 - 303,1975.

(147) PRENSKY,A.L.,D.C. De VIVO,H.PALKES:Severe bradykinesia as a manifestation of toxicity to antiepileptic medications.J. Pediatr. 78:700 - 704,1971.

(148) PRICE,W.C.,M.E. FRANK: Accidental acute Dilantin poisoning.J. Pediatr. 36:652,1950.

(149) RANE,A.,P.K.M. LUNDE,B. JALLING,S.J. YAFFE,F. SJÖQVIST: Plasma protein binding of diphenylhydantoin in normal and hyperbilirubinemic infants. J. Pediatr. 78:877 -882,1971.

(150) RANE,A.,M. GARLE,O. BORGA,F. SJÖQVIST:Plasma disappearance of transplacentally transferred phenytoin in the newborn studied with mass fragmentography. Clin. Pharmacol. Ther. 15:39,1974.

(151) REIDENBERG,M.M.,J. ODAR-CEDERLÖF,C. von BAHR,F. BORGA, F. SJÖQVIST:Protein binding of diphenylhydantoin and desmethylimipramine in plasma from patients with poor renal function.New Engl. J. Med. 285:264 - 267,1971.

(152) REMMER,H.,J. HIRSCHMANN,J. GREINER:Die Bedeutung von Kumulation und Elimination für die Dosierung von Phenytoin (Diphenylhydantoin). DMW 94:1265 - 1272,1969.

(153) REMMER,H.:Wirkungsänderung von Arzneimitteln durch gegenseitige Störung ihrer Eiweißbindung und ihres Abbaus.DMW 99:413 - 419,1974.

(154) REYNOLDS,E.H.:Iatrogenic disorders in epilepsy.Mod. Trends. Neurol. 5:271 - 286,1970.

(155) REYNOLDS,E.H.,R.H. MATTSON,B.B. GALLAGHER:Relationshi between serum and cerebrospinal fluid anticonvulsant drug and folic acid concentrations in epileptic patie Neurology 22:841 - 844,1972.

(156) RICHENS,A.:Drug estimation in the treatment of epileps Proc. roy. Soc. Med. 67:1227 - 1229,1974.

(157) RICHENS,A.:Clinical Pharmacology and medical treatment In:Laidlaw,J.,A. Richens:A Textbook of Epilepsy, Churchill Livingstone,Edinburgh,London,New York:185,19

(158) ROE,T.F.,R.L. PODOSIN,M.E. BLASKOVICS:Drug interactions:diazoxide and diphenylhydantoin.J. Pediat. 87:480 - 484,1975.

(159) ROGER,J.,R. SOULAYROL:Apropos des accidents neurologiques du traitement de l'epilepsie par les hydantoines.Rev. Neurol. 100:783,1959.

(160) ROSEMAN,E.:Dilantin toxicity.A clinical and EEG study. Neurology 11:912 - 921,1961.

(161) SANDBERG,D.H.,G.L. RESNICH,C.Z. BACALAO:Measurement of serum diphenylhydantoin by gas-liquid-chromatography.Anal. Chem. 40:736,1968.

(162) SCHÄFER,H.,H. REITH:Antikonvulsive Therapie und Serumspiegel.Desitin Werke,Hamburg,41,1975.

(163) SCHEFFNER,D.:Klinik und Therapie der Epilepsien im Kindesalter.Med. Welt,494,1975.

(164) SCHMEISSER,M.:Tödliche Vergiftung mit Zentropil beim Kind.Kinderärztl. Praxis 20:158,1952.

(165) SCHMIDT,D.:Die Bestimmung von Phenytoin im Speichel und ihre klinische Bedeutung.Bibl. Psychiat. (Basel)15 49-54,1975.

(166) SCHMIDT,D.,H.J. KUPFERBERG:Diphenylhydantoin,phenobarbital und primidone in salvia,plasma and cerebrospinal fluid.Epilepsia 16:735 -741,1975.

(167) SCHMIDT,D.:Blutspiegelbestimmungen von Antiepileptica. Akt. Neurol. 3:181 - 190,1976.

(168) SCHNEIDER.R.S.,P. LINDQUVIST,E. TONG-IN WONG,K.E. RUBENSTEIN,E.F..ULLMANN:Homogeneous enzyme immunoassay for opiates in urine.Clin. Chem. 19:821,1973.

(169) SCHREINER,G.E.:The role of hemodialysis (arteficial renal) in acute poisening.Arch. Intern. Med. 102: 869 - 913,1958.

(170) SCHULTE,C.J.A.,T.A. GOOD:Acute intoxication due to methsuximide and diphenylhydantoin.J. Pediat. 68: 635,1966.

(171) SERRANO,E.E.,D.B. ROYE,R.H. HAMMER,B.J. WILDER:Plasma diphenylhydantoin values after oral and intramuscular administration of diphenylhydantoin.Neurology 23: 311 - 317,1973.

(172) SHERWIN,A.L.,J.S. LOYND,G.W. BOCK,C.D. SOKOLOWSKY: Effects of age,sex,obesity and pregnancy on plasma diphenylhydantoin levels.Epilepsia 15:507 - 521,1974.

(173) SHOEMAN,D.W.,D.L. AZARNOFF:The alteration of plasma proteins in uremia as reflected in their ability to bind digitoxin and diphenylhydantoin.Pharmacol. 7:169,1972.

(174) SIERSBAEK-NIELSEN,K.,MOLHOLM,J. HANSEN,L. SKOVSTED: B. LUMHOLTZ,J. KAMPMANN:Sulfamethizole-induced inhibition of diphenylhydantoin and tolbutamide metabolism in man.Clin. Pharmacol. Ther. 14:148,1973.

(175) SIMON,G.E.,P.J. JATLOW,H.T. SELIGSON,D. SELIGSON: Measurement of 5,5-diphenylhydantoin in blood using thin layer chromatography.Am. J. Clin. Pathol. 55: 145,1971.

(176) SJÖQVIST,F.,C. von BAHR:Individual differences in drug oxydation:clinical importance.Drug Metab. Dispos. 1: 469 - 482,1973.

(177) SKOVSTED,L.:Inhibition of drug metabolism by chloramphenicol.Lancet 1397,1969.

(178) SNIDER,R.S.,M.CERRO:Diphenylhydantoin.Proliferating membr in cerebellum resulting from intoxication. In:Woodbury, D.M.,J.K. PENRY,R.P. Schmidt:Antiepileptic Drugs. Raven Press,New York, 237 - 245,1972.

(179) SOLOMON,H.M.,J.J. SCHROGIE:Effect of phenyramidol on the metabolism of diphenylhydantoin.Clin. Pharmacol. Ther. 8:554 - 556,1967.

(180) SPARBERG,M.:Lesser known complications of diphenylhydantoin therapy:review.Ann. Intern. Med. 59:914 - 930,1963.

(181) SPIELMEYER,W.:Über einige Beziehungen zwischen Ganglienzellveränderungen und gliösen Erscheinungen, besonders im Kleinhirn.Z. Neurol. Psychiatr. 54:1 - 38 1920.

(182) STENSRUD,P.A.,H. PALMER:Serum phenytoin determinations in epileptics.Epilepsia 5:364 - 370,1964.

(183) STICKL,H.:Zur akuten Zentropil (Diphenylhydantoin)-Vergiftung.DMW 110:503 - 505,1962.

(184) STRANDJORD,R.E.,S.J. JOHANNESSON:One daily dose of diphenylhydantoin for patients with epilepsy.Epilepsia 15:317 - 327,1974.

(185) SVENSMARK,O.,P.J. SCHILLER,F. BUCHTHAL:5-5-diphenylhydantoin (Dilantin) blood levels after oral and intravenous dosage in man.Acta pharmacol. toxicol. 16: 331 - 346,1960.

(186) SVENSMARK,O.F.BUCHTHAL:Dosage of phenytoin and phenobarbital in children.Dan. med. Bull. 1o:234,1963.

(187) SVENSMARK,O.,F. BUCHTHAL:Diphenylhydantoin and phenobarbital levels in children.Am. J. Dis. Child. 108: 82 - 87,1964.

(188) SWERDLOW,B.:Acute brain syndrome associated with diphenylhydantoin intoxication.Am. J. Psychiatry 122: 100 - 101, 1956.

(189) TAYLOR,C.R.:Phenytoin intoxication.Br. Med. J. 1:48,1970.

(190) TENCKHOFF,H.,D.J. SHERRARD,R.O. HICHMAN,R.L. LADDA: Acute diphenylhydantoin intoxication.Am. J. Dis. Child. 116:422 - 425,1968.

(191) THELL,G.B.,R.W. RICHTER,M.R. POWELL,P.D. DOOLAN: Acute Dilantin poisoning.Neurology 11:138 - 142,1961.

(192) TICHNER,J.B.,J. ENSELBERG:Suicidal Dilantin (sodium diphenylhydantoin) poisoning.A. case report.New. Engl. J. Med. 245:723,1951.

(193) TIGELAAR,R.E.,R.L. RAPPORT,J.K. INMAN,H.J. KUPFERBERG: A radioimmunoassay for diphenylhydantoin.Clin. Chim. Acta 43:231,1973.

(194) TOSELAND,P.A.,J. GROVE,D.J. BERRY:An isothermal GLC determination of the plasma levels of carbamazepine, diphenylhydantoin, phenobarbitone and primidone.Clin. Chim. Acta 38:321,1972.

(195) TRIEDMAN,H.M.,R.A. FISHMAN,M.D. YAHR:Determinations of plasma and cerebrospinal fluid levels of Dilantin in the human.Trans. Amer. Neurol. Ass. 85:166 - 170,1960.

(196) UTTERBACH,R.A.,R. OJEMAN,J. MALEK:Parenchymatous cerebellar degeneration with diphenylhydantoin in-. toxication.J. Neuropath. Exper. Neurol. 17:516 - 519,1958.

(197) UTTERBACH,R.A.:Parenchymmatous cerebellar degeneration complicating diphenylhydantoin-therapy (Dilantin). Arch. Neurol. 8o:180 - 181,1958.

(198) VALLARTA,J.M.,D.B. BELL,A. REICHERT:Progressive encephalopathy due to chronic hydantoin intoxication. Am. J. Dis. Child. 128:27 - 34,1974.

(199) VAJDA,F.J.E.,R.J. PRINEAS,R.R.H. LOVELL:Interaction between phenytoin and the benzodiazepines.Br. Med. J. 1:346,1971.

(200) VIUKARI,M.:The effects of diphenylhydantoin on the central nervous system.Duodecim 78:136 - 140,1962.

(201) WAITES,L.,T. NICKLAS:Diphenylhydantoin sodium intoxication in children,J. Oklahoma State Med. Assoc. 54: 95 - 96,1961.

(202) WALLACE,J.E.,J.D. BIGGS,E.V. DAHL:Determination of diphenylhydantoin by ultraviolet spectrophotometry. Anal. Chem. 37:410,1965.

(203) WEISS,C.,J. HEFFELFINGER,R. BUCHANAN:Serial Dilantin levels in mentally retardet children.Am. J. Ment. Defic. 73:826 - 830,1969.

(204) WILDER,B.,R. STREIFF,R. HAMMER:Diphenylhydantoin: absorption, distribution and excretion:clinical studies. In:Woodbury,D.,J. Penry,R. Schmidt:Antiepileptic drugs, Raven Press,New 'York, 113,1972.

(205) WILDER,B.,R.A. BUCHANAN,E. SERRANO:Correlation of acute diphenylhydantoin intoxication with plasma levels and metabolic excretion.Neurology 23,1329 - 1332,1973.

(206) WILLIAMSON,B.A.M.:Severe toxic effects of sodium diphenylhydantoin in mentally defective epileptics. J. Ment. Sci. 86:981 - 987,1940.

(207) WINDORFER,A.,R. GÄDEKE,M. SAUER:Untersuchung über die Medikamenten-Serumspiegel antikonvulsiv behandelter Kinder. Allgemeine Auswertung der Serumkonzentration von Diphenylhydantoin,Primidon und Phenobarbital. Z. Kinderheilkunde 111:15 - 24,1974.

(208) WOODBURY,D.M.:Role of pharmacological factors in the evaluation of anticonvulsant drugs. Epilepsia 10: 121 -144,1969.

(209) WOODBURY,D.M.,E. SWINYARD:Diphenylhydantoin absorption, distribution and excretion.In:Woodbury,D.M.,J. Penry, R. Schmidt:Antiepileptic Drugs,Raven Press, New York, 113,1972.

(210) WOODBURY,D.M.,J. PENRY,R. SCHMIDT:Antiepileptic Drugs. Raven Press, New York, 1972.

(211) YAHR,M.D.,D. SCIARRA,S. CARTER,H.H. MERRITT:Evaluation of standart anticonvuksant therapy in three-hundred nineteen patients.J. Amer. med. Ass. 150:663,1952.

LEBENSLAUF

Am 29. 4. 1941 wurde ich, Wilfried Besch, als Sohn des Pastors D. Günter Besch und seiner Ehefrau Ursula, geb. Kähler in Stettin geboren. Ab 1945 wohnte ich in Bremen, wo ich 1961 die Reifeprüfung bestand. Das Medizinstudium absolvierte ich in Freiburg, Berlin, Münster und Wien und schloß es am 1. 6. 1967 in Freiburg mit dem Staatsexamen ab. Nach der Medizinalassistentenzeit in Freiburg und Ulm begann ich 1969 meine Facharztausbildung als Kinderarzt an der Universitäts-Kinderklinik in Ulm. Diese wurde von Juli 1970 bis Ende 1971 durch den Wehrdienst als Stabsarzt unterbrochen. Von 1972 bis April 1976 war ich an der Universitäts-Kinderklinik in Tübingen tätig, erhielt am 5. 2. 1975 meine Facharztanerkennung und praktiziere seit 1976 als Kinderarzt in einer Gemeinschaftspraxis.